



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΔΠΜΣ "Οργάνωση και Διαχείριση Ανακουφιστικής και Υποστηρικτικής
Φροντίδας Χρονίως Πασχόντων"

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**«Ο ρόλος της κανναβιδιόλης (CBD) στην ανακουφιστική και
υποστηρικτική φροντίδα ογκολογικών ασθενών»**

Μεταπτυχιακός φοιτητής:

Κάπος Ιωάννης

Επιβλέπων Καθηγητής:

Μυστακίδου Κυριακή

ΑΘΗΝΑ-Φεβρουάριος 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΜΥΣΤΑΚΙΔΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ
ΚΟΥΛΟΥΔΙΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ
ΠΑΡΠΑ ΕΦΗ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΨΥΧΟΛΟΓΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα, να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση της και στην ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών σπουδών μου. Ευχαριστώ θερμά την Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ και όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Οργάνωση και Διαχείριση Ανακουφιστικής και Υποστηρικτικής Φροντίδας Χρονίως Πασχόντων για όλη την υποστήριξη και την μετάδοση των γνώσεων, οι οποίες αποτέλεσαν βασική πτυχή για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου. Η διπλωματική εργασία περιλαμβάνει την ανασκόπηση από τη χορήγηση της κανναβιδιόλης και στοχεύει να αναδείξει τη χρήση της στην ανακουφιστική φροντίδα ογκολογικών ασθενών. Η ολοκλήρωση της στοχεύει να βελτιώσει την ποιότητα ζωής ογκολογικών ασθενών.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτρια μου, Μυστακίδου Κυριακή, για την επιστημονική της καθοδήγηση, το αμείωτο ενδιαφέρον, την συνεχή υποστήριξη, την επιμονή και τη συμπαράσταση της από την αρχή μέχρι το τέλος τόσο των σπουδών μου όσο και της διπλωματικής εργασίας μου. Περισσότερο όμως διότι μου εμφύσησε τις ανθρώπινες αξίες και αρχές της Ανακουφιστικής Φροντίδας. Επίσης, ευχαριστώ θερμά την Κλινική Ψυχολόγο και διδάσκουσα μου Πάρπα Έφη για την αμέριστη βοήθεια που πρόσφερε στη μελέτη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τη γυναίκα μου και τα παιδιά μου για την αγάπη τους, και όλη την στήριξη και υπομονή τους κατά την διάρκεια των σπουδών μου.

Πίνακας περιεχομένων

Κατάλογος Συντομογραφιών	6
Κατάλογος Πινάκων.....	8
Κατάλογος Εικόνων	8
Κατάλογος Γραφημάτων.....	8
Περίληψη	9
Abstract	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1 ^ο ΜΕΡΟΣ- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
1. Κάνναβη.....	11
1.1. Βοτανική ονοματολογία	11
1.2. Κανναβινοειδή	12
1.3. Κανναβινοειδή στην ανακουφιστική φροντίδα.....	14
2. Κανναβιδιόλη.....	16
2.1. Μοριακοί στόχοι κανναβιδιόλης.....	16
2.2. Μηχανισμός δράσης κανναβιδιόλης	17
2.2.1. GPCRs.....	17
2.2.2. Ιονοτροπικοί υποδοχείς.....	18
2.2.3. Μεταφορείς	19
2.2.4. Ένζυμα	20
2.2.5. Πυρηνικοί παράγοντες	21
2.2.6. Περίληψη των στόχων της κανναβιδιόλης.....	21
2.3. Φαρμακοκινητική.....	22
2.4. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις.....	23
2.4.1. Νευρολογικές Διαταραχές.....	23
2.4.2. Πόνος , Φλεγμονή και Ανοσοποιητική Λειτουργία	23
2.4.3. Ψυχιατρικές διαταραχές και χρήση ουσιών	24
3. Καρκίνος και Ποιότητα ζωής.....	25
3.1. Γενικά.....	25
3.2. Ποιότητα Ζωής.....	26
3.3. Ποιότητα Ζωής Καρκινοπαθών	28
4. Ανακουφιστική φροντίδα.....	29
4.1. Στόχοι ανακουφιστικής φροντίδας.....	30
4.2. Κατευθυντήριες γραμμές για την ανακουφιστική φροντίδα	31

4.3.	Χρήση Κάνναβης στην ανακουφιστική φροντίδα.....	32
4.4.	Η επίδραση της κανναβιδιόλης στις ψυχοδραστικές επιδράσεις της THC	34
4.5.	Επίδραση κανναβιδιόλης σε διάφορα συμπτώματα ασθενειών	36
4.6.	Επίδραση κανναβιδιόλης (CBD) στις ψυχικές διαταραχές.....	37
4.7.	Επίδραση των κανναβινοειδών στην ναυτία και τον εμετό που προκαλείται από τις χημειοθεραπείες	38
4.8.	Επίδραση των κανναβινοειδών στην ανορεξία και στην καχεξία.....	39
4.9.	Επίδραση των κανναβινοειδών και οπιοειδών στο χρόνιο και νευροπαθητικό πόνο	40
2°	ΜΕΡΟΣ- ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	43
5.	Σκοπός της παρούσας μελέτης	43
7.1.	Μεθοδολογία.....	43
	Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού	44
7.1.	Διάγραμμα ροής.....	45
7.2.	Αποτελέσματα μελετών	47
	Συζήτηση	60
	Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης.....	64
	Προτάσεις.....	67
	Συμπέρασμα	68
	Βιβλιογραφία.....	69

Κατάλογος Συντομογραφιών

2AG	2-Αραχιδονοϋλογλυκερόλη
AEA	Ανανδραμίνη
PLA2	Αναστολέας 2 της φωσφολιπάσης
GAD	Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή
ABCG2	Γονίδιο που κωδικοποιεί την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη
Δ8-THC	Δ8-trans-τετραϋδροκανναβινόλη
Δ9-THC ή THC	Δ9-trans-τετραϋδροκανναβινόλη
SAD	Διαταραχή Κοινωνικού Άγχους
PTSD	Διαταραχή Μετατραυματικού Στρες
PD	Διαταραχή Πανικού
TRP	Δυναμικό κανάλι παροδικού υποδοχέα
SSRI	Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης
OCD	Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή
CBG	Κανναβιγερόλη
CBD	Κανναβιδιόλη
CBE	Κανναβιελσοΐνη
CBL	Κανναβικυκλόλη
CBT	Κανναβιτριόλη
CBC	Κανναβιχρωμίνη
LOX	Λιποξυγενάση
C_{max}	Μέγιστη συγκέντρωση
FDA	Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
QOL	Ποιότητα ζωής
HRQOL	Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία
ABCC1	Πρωτεΐνη ανθεκτικότητας σε πολλαπλά φάρμακα
TCA	Τρίκυκλα αντικαταθλιπτικά
CYPs	Υπεροικογένεια των ενζύμων του κυτοχρώματος P450
CB1	Υποδοχέας 1 των κανναβινοειδών
CB2	Υποδοχέας 2 των κανναβινοειδών
DOR	Υποδοχέας δ-οπιοειδών
GPCR	Υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G

MOR	Υποχρέας μ-οπιειδών
t_{1/2}	Χρόνος ημιζωής
AQOL-8D	Assessment of Quality of Life- 8 dimension
BPI-SF	Brief Pain Inventory Short-Form
CARES-SF	Cancer Rehabilitation Evaluation System
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CBM	Cannabis- Based Medicine
EORTC QLQ C-30	EORTC Quality of Life Questionnaire
FAACT	Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy
FACT-G	Functional Assessment Cancer Therapy General
FLIC	Functional Living Index Cancer
FLIE	Functional Living Index-Emesis
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MPC	Macronutrient Preference Checklist
PAC-QoL	Patient Assessment of Constipation Quality of Life
PAQ	Patient Satisfaction Questionnaire
PGIC	Patient Global Impression of Change
QST	Quantitative Sensory Testing
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SLIM	Satiety Labeled Intensity Magnitude

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 Συστατικά του φυτού <i>C. sativa</i> ταξινομημένα στις διάφορες χημικές τάξεις. (3).....	13
Πίνακας 2 Πειραματικές μελέτες για τη χρήση κανναβινοειδών σε ογκολογικούς ασθενείς.....	54

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1 Αγρόκτημα με <i>Cannabis sativa</i> L.: Αρσενικά φυτά (Αριστερά) και Θηλυκά φυτά (Δεξιά) (3).....	12
Εικόνα 2 Χημική δομή της ψυχοδραστικής τετραϋδροκανναβινόλης και της μη ψυχοδραστικής κανναβιδιόλης. (5).....	14
Εικόνα 3 Σχηματική αναπαράσταση των στόχων GPCR της κανναβιδιόλης (CBD). Το πλάτος των γραμμών αντιπροσωπεύει τη σχετική συγγένεια της κανναβιδιόλης για τους υποδοχείς. (12)	18
Εικόνα 4 Σχηματική αναπαράσταση των στόχων της κανναβιδιόλης στους ιονοτροπικούς υποδοχείς. Το πλάτος των γραμμών αντιπροσωπεύει τη σχετική συγγένεια. (12)	19
Εικόνα 5 Σχηματική αναπαράσταση των μεταφορέων στους οποίους στοχεύει η κανναβιδιόλη. Το πλάτος των γραμμών υποδεικνύει τη σχετική συγγένεια της κανναβιδιόλης για τους μεταφορείς. (12)	20
Εικόνα 6 Σχηματική αναπαράσταση των ενζυματικών στόχων της κανναβιδιόλης. Το πλάτος των γραμμών υποδεικνύει τη σχετική συγγένεια της κανναβιδιόλης για τα ένζυμα. (12).....	21
Εικόνα 7 Σχηματική αναπαράσταση της ανάπτυξης των όγκων. (44).....	26
Εικόνα 8 Το μοντέλο της ποιότητας ζωής για τους επιζώντες από καρκίνο. (49) (50) (51).....	27

Κατάλογος Γραφημάτων

Γράφημα 1 Flow diagram Ανασκόπησης.....	45
Γράφημα 2 Διάγραμμα αποτελεσμάτων μελετών από τη χορήγηση τετραϋδροκανναβινόλης/κανναβιδιόλης (THC/CBD) σε ογκολογικούς ασθενείς.	59

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο έλεγχος του πόνου και των λοιπών συμπτωμάτων αποτελεί έναν από τους σημαντικούς στόχους ανακουφιστική φροντίδα ογκολογικών ασθενών και η αναζήτηση για συνεχώς βελτιούμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι πρωταρχικό μέλημα όλων των ερευνητών που ασχολούνται με το συγκεκριμένο αντικείμενο. Οι ασθενείς και οι φροντιστές τους μέχρι σήμερα παγκοσμίως λαμβάνουν λίγες πληροφορίες ή ενημερωτική υποστήριξη από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με τις ολοένα και πιο συχνά ερευνώμενες προσεγγίσεις που βασίζονται σε κανναβινοειδή. Τα κυριότερα και πιο ευρέως εξεταζόμενα κανναβινοειδή είναι η τετραϋδροκανναβινόλη (THC) και η κανναβιδιόλη (CBD). Οι έρευνες που έχουν γίνει πάνω στον χρόνιο πόνο ογκολογικών ασθενών και την αντιμετώπισή του, με προσθήκη συνδυασμών κανναβιδιόλης(CBD) είναι σχετικά πρόσφατες. Παράλληλα παγκόσμια καταγράφεται το γεγονός ότι ασθενείς έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούν το CBD επικουρικά για την καταπολέμηση του πόνου και ερευνάται αν και κατά πόσο η ουσία αυτή, έχει πραγματικά αποτελέσματα στους ογκολογικούς ασθενείς

Σκοπός: Σε αυτή τη μελέτη παρουσιάζεται ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την αξιολόγηση της χορήγησης της κανναβιδιόλης σε ογκολογικούς ασθενών με στόχο τον έλεγχο του πόνου και των λοιπών συνοδών συμπτωμάτων οφειλομένων στις εν λόγω ασθένειες και τις θεραπείες τους με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Υλικό και Μέθοδος: Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση αναζήτησης και διαλογής βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus, Cochrane και Elsevier, η οποία εντόπισε δώδεκα τυχαιοποιημένες και διασταυρούμενες δοκιμές ανακουφιστικής φροντίδας σε ογκολογικούς ασθενείς από το 2002 έως το 2021, οι οποίες χορηγούσαν κανναβινοειδή σε ογκολογικούς ασθενείς. Κατασκευάστηκε flow diagram με το prisma 2009 guideline. Οι μελέτες περιείχαν χορήγηση CBD σε ογκολογικούς ασθενείς και αφορούσαν όλες ενήλικες ασθενείς. Το σύνολο των μελετών που ερευνήθηκαν ήταν 1020. Ο τελικός αριθμός των μελετών που προέκυψε ήταν 9.

Αποτελέσματα: Η συνδυασμένη θεραπεία THC/CBD ήταν περισσότερο ωφέλιμη και ανεκτή στους ασθενείς σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα μεγαλύτερα προβλήματα με τα οποία ήρθαν αντιμέτωποι ήταν ο μειωμένος αριθμός των ασθενών που ολοκλήρωναν τις δοκιμές. Από τα παραπάνω δεδομένα προέκυψε ότι η χορήγηση της CBD σε ογκολογικούς ασθενείς μπορεί να φέρει πολύ καλά

αποτελέσματα στην διαχείριση του πόνου και των λοιπών συμπτωμάτων σε συνδυασμό με THC

Συμπεράσματα: Από τις συνολικές μελέτες που διερεύνησαν το θέμα, έγινε κατανοητό ότι τα οφέλη από τη χορήγηση της κανναβιδιόλης είναι ορατά, καθώς η κανναβιδιόλη επιδρά θετικά στον έλεγχο του πόνου και των συμπτωμάτων στην ανακουφιστική φροντίδα των ογκολογικών ασθενών όταν χορηγείται σε με THC. Δίνεται, λοιπόν, ένα επιπλέον έναυσμα για περαιτέρω μελέτη της κανναβιδιόλης και μεγαλύτερο αριθμό κλινικών δοκιμών.

Λέξεις κλειδιά: κανναβιδιόλη, τετραϋδροκανναβιδιόλη, ογκολογικοί ασθενείς, ανακουφιστική φροντίδα, ποιότητα ζωής

Abstract

Introduction: Pain management and symptoms relief is probably one of the most important goals of palliative care for oncology patients and the search for constantly improving therapeutic approaches is a primary concern of all researchers working in this field. Common in the palliative care of oncology patients, and the search for therapeutic approaches continues. Patients and their carers receive little information or support from healthcare providers about the increasingly popular cannabinoid-based medicines. The major and most abundant cannabinoids are tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). Research into the chronic pain of cancer patients and its treatment with the addition of cannabidiol (CBD) combinations is relatively recent. At the same time, the fact that patients have started using CBD as an adjunct to the fight against pain is being recorded worldwide, and it is being investigated whether and to what extent this substance has real effects on cancer patients.

Aim: In this study, we are particularly interested in evaluating the administration of cannabidiol to cancer patients with the aim of controlling pain and symptoms and improving their quality of life.

Material and Method: For this purpose, a systematic review and literature review was performed in the Pubmed, Scopus, Cochrane and Elsevier databases, which identified twelve randomized and cross-sectional palliative care trials in oncology patients from 2002 to 2021, which administered cannabis to patients. A flow diagram was constructed with the prisma 2009 guideline. The studies included administration of CBD to oncology patients and

involved adult patients. The totality of the studies investigated was 1020. The final number of studies that emerged was 9.

Results. The combined THC / CBD treatment was beneficial and tolerable in patients in combination with other analgesics compared to placebo. The biggest problem faced were the reduced number of patients completing the trials. From the above data, it has been shown that the administration of CBD to oncology patients can bring very good results in the management of pain and other symptoms in combination with THC.

Conclusion: From the overall studies that investigated the subject, it has been shown that the administration of CBD to oncology patients in palliative care, can bring very good results in the management of pain and the other symptoms relief, in combination with THC.

Key words: cannabidiol, tetrahydrocannabinol, oncology patients, palliative care, quality of life

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1^ο ΜΕΡΟΣ- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Κάνναβη

Το φυτό *Cannabis sativa* (Cannabaceae) βρίσκεται σε μια ποικιλία οικοτόπων και υψόμετρων, που κυμαίνονται από το επίπεδο της θάλασσας έως τους αλπικούς πρόποδες των Ιμαλαΐων από τους οποίους πιθανώς προήλθε. (1) Η καλλιέργεια και η χρήση της κάνναβης είναι ηλικίας 5000 έως 6000 ετών, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον εντοπισμό της προέλευσης αυτού του είδους. (2) Επιπλέον, είναι μια από τις παλαιότερες φυτικές πηγές τροφίμων και υφαντικών ινών. (3)

1.1. Βοτανική ονοματολογία

Η ταξινόμηση του φυτού *Cannabis Sativa* είναι όπως φαίνεται παρακάτω (3):

Βασίλειο: Plantae (Φυτά)

Υποβασίλειο: Tracheobionta (Αγγειακά φυτά)

Υπερδιαίρεση: Spermatophyta (Φυτά με σπόρους)

Διαίρεση: Magnoliophyta (Ανθοφόρα φυτά)

Κατηγορία: Magnoliophyta (Δικοτυλίδια)

Υποκατηγορία: Hamamelididae

Οικογένεια: Cannabaceae

Γένος: *Cannabis*

Είδος: *sativa*

Συντομογραφία ταξινόμησης: L.



Εικόνα 1 Αγρόκτημα με *Cannabis sativa* L.: Αρσενικά φυτά (Αριστερά) και Θηλυκά φυτά (Δεξιά)

(3)

1.2. Κανναβινοειδή

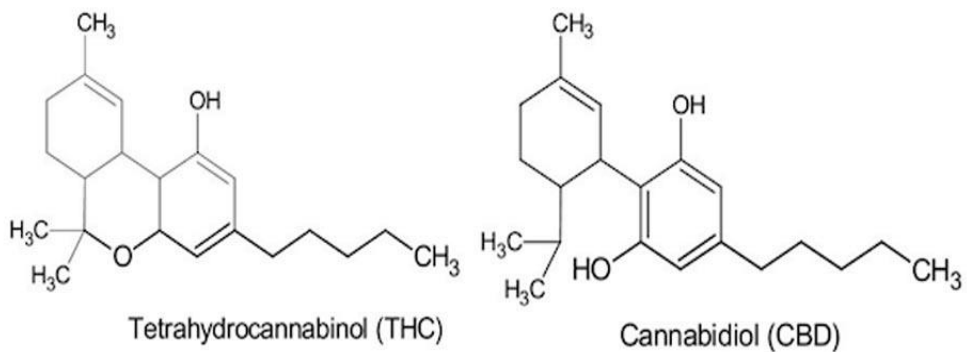
Η κάνναβη, γνωστή και ως μαριχουάνα, είναι ένα ψυχοδραστικό φυτό που περιέχει περισσότερα από 500 συστατικά. (4) Τα φυσικά προϊόντα που απομονώθηκαν από το φυτό *C. sativa* που εμφανίζουν τον τυπικό τερπενοφαινολικό σκελετό C₂₁, ονομάζονται «κανναβινοειδή». Από την έναρξη των χημικών ερευνών για το *C. sativa* μέχρι σήμερα, έχουν απομονωθεί συνολικά 120 κανναβινοειδή (πίνακας 1), τα οποία μπορούν να

ταξινομηθούν σε 11 γενικές κατηγορίες: Δ9-trans-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ9-THC), Δ8-trans-τετραϋδροκανναβινόλη(Δ8-THC), κανναβιγερόλη (CBG), κανναβιχρωμίνη (CBC), κανναβιδιόλη (CBD), κανναβινοδιόλη (CBND), κανναβιελσοΐνη (CBE), κανναβικυκλόλη (CBL), κανναβινόλη (CBN), κανναβιτριόλη (CBT) και διάφοροι άλλοι τύποι. (3)

Πίνακας 1 Συστατικά του φυτού *C. sativa* ταξινομημένα στις διάφορες χημικές τάξεις. (3)

Chemical class	2005	2015
Δ ⁹ -THC type	9	23
Δ ⁸ -THC type	2	5
CBG type	8	16
CBC type	6	9
CBD type	7	7
CBND type	2	2
CBE type	5	5
CBL type	3	3
CBN type	7	11
CBT type	9	9
Miscellaneous types	14	30
Total cannabinoids	72	120
Total non-cannabinoids	419	445
Total	491	565

Δύο από αυτά έχουν αποτελέσει αντικείμενο επιστημονικής έρευνας σχετικά με τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες: η Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (Δ9-THC) και η κανναβιδιόλη (CBD). Τόσο η κανναβιδιόλη, όσο και η τετραϋδροκανναβινόλη έχουν την ίδια ακριβώς μοριακή δομή. Αποτελούνται από 21 άτομα άνθρακα(C), 30 άτομα υδρογόνου (H) και 2 άτομα οξυγόνου (O). Μια μικρή διαφορά στον τρόπο διάταξης των ατόμων ευθύνεται για τις διαφορετικές επιπτώσεις στο σώμα μας. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2 Χημική δομή της ψυχοδραστικής τετραϋδροκανναβινόλης και της μη ψυχοδραστικής κανναβιδιόλης. (5)

Η ψυχοδραστική ισχύς της κάνναβης αξιολογείται κυρίως σύμφωνα με τη συγκέντρωση της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης (Δ9-THC) στην αποξηραμένη ταξιανθία (φύλλα και μπουμπούκια). Η THC αποτελεί το κύριο ψυχοδραστικό κανναβινοειδές στην κάνναβη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από οξεία ή τακτική χρήση κάνναβης σχετίζονται με τη συγκέντρωση της THC στο προϊόν. (6) (7)

Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της κανναβιδιόλης μπορούν επίσης να έχουν σημαντική επίδραση. Η κανναβιδιόλη μπορεί να έχει προστατευτική δράση έναντι ορισμένων αρνητικών ψυχολογικών επιπτώσεων που προέρχονται από την τετραϋδροκανναβινόλη. (8)

Το φυτό *Cannabis sativa* έχει μια πλούσια ιστορία φαρμακευτικής χρήσης που χρονολογείται από την αρχαιότητα. Η πρώτη αναφορά για τη φαρμακευτική του χρήση προήλθε από την Μέση Ανατολή και την Ασία κατά τη διάρκεια του έκτου αιώνα π.Χ. Η εισαγωγή του στην ιατρική συνέβη πολύ αργότερα, στις αρχές του δέκατου ένατου αιώνα. (9) Αυτό το είδος έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του πόνου, του γλαυκώματος, της ναυτίας, της κατάθλιψης και της νευραλγίας. Η θεραπευτική αξία των φυτοκανναβινοειδών έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση των συμπτωμάτων του HIV/AIDS και τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας. (3)

1.3. Κανναβινοειδή στην ανακουφιστική φροντίδα

Οι έρευνες που έχουν γίνει πάνω στον χρόνιο πόνο και την αντιμετώπισή του με την κανναβιδιόλη (CBD) είναι σχετικά πρόσφατες, αλλά δείχνουν μεγάλες πιθανότητες

εξέλιξης σε μια αποτελεσματική θεραπεία. Πολλοί ασθενείς έχουν αρχίσει να χρησιμοποιούν το CBD για την καταπολέμηση του πόνου και ερευνάται αν και κατά πόσο η ουσία αυτή, έχει πραγματικά αποτελέσματα σε σοβαρές παθήσεις. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι είχε μια πιθανή συμμετοχή στη ρύθμιση του ενδογενούς τόνου της αδενosίνης. Στην πραγματικότητα, τα αναλγητικά αποτελέσματα της CBD είναι ανάλογα με ουσίες που μπορούν να εμποδίσουν τους υποδοχείς αδενosίνης A1. Οι εν λόγω δέκτες είναι πολύ εμπλέκονται τόσο περιφερικά και κεντρικά με τη μετάδοση και τη διάρκεια του πόνου. Ένας άλλος μηχανισμός δράσης της CBD είναι να ενεργοποιήσετε τους υποδοχείς σεροτονίνης 5HT1. Ενεργοποίηση τέτοιων υποδοχέων θα είναι υψίστης σημασίας για την επίδραση της CBD για τον τόνο της διάθεσης και συννοσηρότητας που συνδέονται με νευροπαθητικού πόνου, όπως το άγχος και η κατάθλιψη. Τα στοιχεία αυτά καθιστούν CBD ένα δραστικό συστατικό δυνητικά χρησιμοποιήσιμο στη διαχείριση του ασθενούς με χρόνια πόνο. Αρκετές προκλινικές μελέτες και κλινικά στοιχεία έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της CBD στη θεραπεία των συμπτωμάτων του πόνου, είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με τετραϋδροκανναβινόλη.

Τα άτομα με καρκίνο έχουν ήδη αποδυναμωμένο ανοσοποιητικό σύστημα, εξαιτίας της ασθένειας και των χημειοθεραπειών. Μια φυσική ουσία, όπως η κανναβιδιόλη (CBD), μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην ενίσχυση της μειωμένης προστασίας του οργανισμού και να προσφέρει ανακούφιση σε άτομα με πόνους από τις χημειοθεραπείες και τις ακτινοβολίες.

Η φαρμακολογική διαχείριση του χρόνιου καρκινικού πόνου πρέπει να στοχεύει στο επίπεδο των περιφερικών νευρών, του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου.

Υπάρχουν πλέον επαρκή αποδεικτικά στοιχεία ότι τα κανναβινοειδή προκαλούν την μείωση του πόνου ενεργοποιώντας τους υποδοχείς ενδοκανναβινοειδών CB1 του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού και των περιφερικών νευρών και ότι τα ενδοκανναβινοειδή έχουν τη φυσιολογική λειτουργία να καταστέλλουν τον πόνο αναστέλλοντας την αλγαισθητική νευρομεταβίβαση.

Επιπλέον, οι περιφερειακοί υποδοχείς του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος CB2 μπορούν να προκαλέσουν τοπική αναλγησία, πιθανώς μέσω της αναστολής της απελευθέρωση διαφόρων διαμεσολαβητών του πόνου και της φλεγμονής, οι οποίες είναι σημαντικές στη διαχείριση του καρκίνου του πόνου ενώ φαίνεται να αυξάνουν και την απελευθέρωση των οπιοειδών αναλγητικών.

Η κεντρική δράση των κανναβινοειδών είναι διαφορετική από εκείνη των οπιοειδών και δεν παρεμποδίζεται από τους ανταγωνιστές των οπιοειδών. Αυτό θέτει τη κάνναβη ως μια

ενδεχόμενη συμπληρωματική αναλγητική θεραπεία στην ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία με οπιοειδή.

Το ενδιαφέρον για τη χρήση των κανναβινοειδών στο κλινικό περιβάλλον αυξάνεται σταδιακά, ιδιαίτερα σε ασθενείς όπου οι περισσότερες συμβατικές θεραπείες έχουν αποτύχει. Έχουν αναφερθεί ότι τα κανναβινοειδή προσφέρουν αντιληπτά οφέλη σε ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων, αλλά το κύριο ενδιαφέρον επί του παρόντος επικεντρώνεται στη διαχείριση του πόνου και στην ανακούφιση δευτερογενών συμπτωμάτων, κυρίως στους ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο καρκίνου και σε ασθενείς με νευρολογική νόσο. (10)

Στην παρούσα μελέτη δίνεται ενδιαφέρον στην κανναβιδιόλη, ένα φυτοκανναβινοειδές συστατικό του φυτού *Cannabis sativa* που δεν έχει τις ψυχοδραστικές επιδράσεις της THC. Μέσα από διάφορες μελέτες, θα αξιολογηθεί η χρησιμότητα του συστατικού κανναβιδιόλης στην ανακουφιστική φροντίδα, και κατ' επέκταση στη διαχείριση των συμπτωμάτων ογκολογικών ασθενών.

2. Κανναβιδιόλη

Το φυτοκανναβινοειδές κανναβιδιόλη (CBD) είναι μια πλούσια τερπενοφαινολική ένωση αποτελούμενη από 21 άτομα άνθρακα με πολλούς μοριακούς στόχους. Οι αποδείξεις ότι η CBD έχει θεραπευτική προσέγγιση προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από προκλινικές κυτταρικές μελέτες και μελέτες σε τρωκτικά, οι οποίες υποδηλώνουν ότι η CBD θα μπορούσε να είναι νευροπροστατευτική, καρδιοπροστατευτική και αντιφλεγμονώδης. (11)

2.1. Μοριακοί στόχοι κανναβιδιόλης

Οι δύο κύριοι υποδοχείων των κανναβινοειδών, κανναβινοειδές 1 (CB1) και κανναβινοειδές 2 (CB2) είναι υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες $G_{\alpha i/o}$. Οι υποδοχείς CB1 βρίσκονται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά έχουν επίσης βρεθεί σε ιστούς της καρδιάς, των πνευμόνων, του λεπτού εντέρου, των νεφρών, του ήπατος και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αντίθετα, οι υποδοχείς CB2 βρίσκονται κυρίως στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, στο γαστρεντερικό σωλήνα και σε χαμηλή πυκνότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η δραστηριότητα της CBD στους υποδοχείς κανναβινοειδών είναι περιορισμένη. (11) Μια συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι επιδράσεις της CBD στους υποδοχείς CB1 οφείλονται κυρίως σε έμμεσες επιδράσεις. (12)

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα αποτελείται από υποδοχείς κανναβινοειδών συζευγμένους με πρωτεΐνες G (GPCRs) και τους ενδογενείς συνδέτες τους, ενδοκανναβινοειδή, ανανδραμίνη (AEA) και 2-αραχιδονοϋλογλυκερόλη (2AG). Τα ενδοκανναβινοειδή είναι λιπιδικές ενώσεις που μεταβολίζονται μέσω πολλαπλών ενζυμικών οδών που περιλαμβάνουν συγκεκριμένα ένζυμα, όπως την υδρολάση αμιδίου λιπαρού οξέος (FAAH), την λιπάση της μονοάκυλογλυκερόλης ή εναλλακτικές οδούς που περιλαμβάνουν μη ειδικά ένζυμα, συχνά συνδεδεμένα με φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβολικών οδών συμβαίνει λόγω της δομικής ομοιότητας μεταξύ των προσταγλαδινών και των ενδοκανναβινοειδών. Ωστόσο, οι πρωταρχικές επιδράσεις των κανναβινοειδών εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του GPCR και τον τύπο της υπομονάδας α που συνδέεται με τον υποδοχέα. (13) Οι υποδοχείς CB1 και CB2 είναι ένα ζεύγος με την υπομονάδα $G_{\alpha i/o}$, η οποία αναστέλλει τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης και επομένως μειώνει την ενδοκυτταρική συγκέντρωση Ca^{2+} .

Η κανναβιδιόλη ανταγωνίζεται ανεπαρκώς τους κανναβινοειδείς υποδοχείς στην ορθοστερική θέση των υποδοχέων των κανναβινοειδών, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η δράση της λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα από τους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Η CBD αλληλεπιδρά άμεσα με διάφορους υποδοχείς, ένζυμα και κανάλια ιόντων, ενώ με το ενδοκανναβινοειδές σύστημα αλληλεπιδρά άμεσα και έμμεσα. (13)

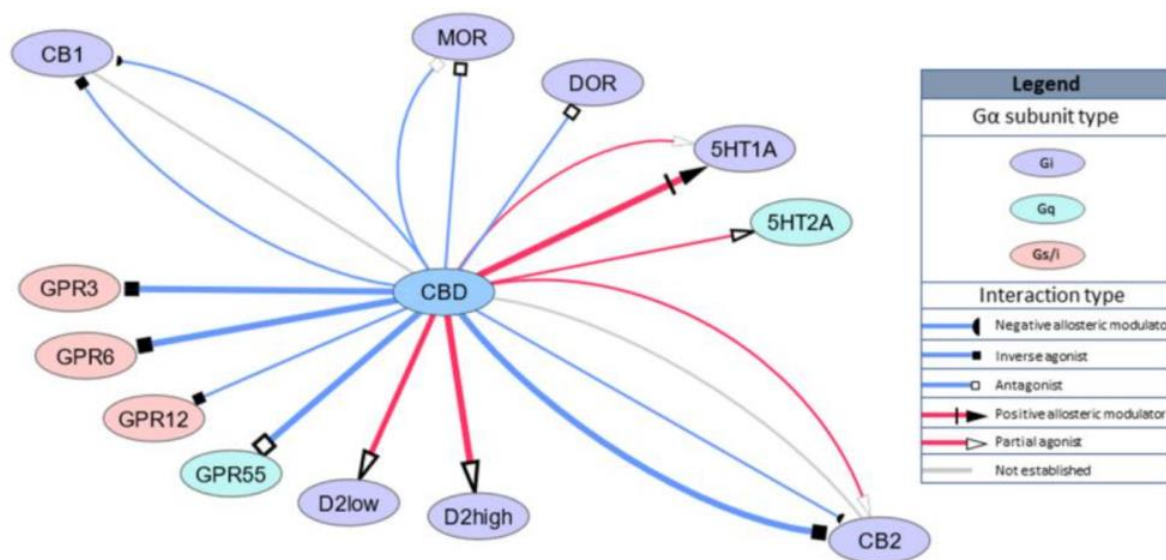
2.2. Μηχανισμός δράσης κανναβιδιόλης

2.2.1. GPCRs

Η δέσμευση της κανναβιδιόλης στην ορθοστερική θέση των υποδοχέων κανναβινοειδών είναι αδύναμη. Επιδράσεις της κανναβιδιόλης προκαλούνται και από τον σεροτονινεργικό υποδοχέα 5HT1a, ο οποίος επιδρά με παρόμοιο τρόπο με τους υποδοχείς των κανναβινοειδών, συνδεδεμένος με την πρωτεΐνη $G_{i/An}$ και η δέσμευση της κανναβιδιόλης στην ορθοστερική θέση του υποδοχέα 5HT1a είναι σχετικά ασθενής, οδηγεί σε θετική αλλοστερική διαμόρφωση του 5HT1a. (13)

Η CBD αλληλεπιδρά επίσης με διάφορους ορφανούς GPCRs (GPR). Η κανναβιδιόλη είναι ανταγωνιστής για το GPR55, ο οποίος σε συνδυασμό με την πρωτεΐνη άλφα G13, ρυθμίζει την κυτταροσκελετική αναδιαμόρφωση της ακτίνης στα κύτταρα κατά τη μετακίνηση και τη μετανάστευση. Το GPR55 εκφράζεται ευρέως στον εγκέφαλο, αλλά η φυσιολογική λειτουργία του είναι ακόμη ασαφής. Η κανναβιδιόλη είναι, επίσης, ένας αντιστρεπτός αγωνιστής για τα GPR3, GPR6 και GPR12, τα οποία είναι κυρίως υπεύθυνα για την ανάπτυξη των νευριτών, την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Η κανναβιδιόλη δεσμεύεται επίσης με άλλους υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνες Gi, συγκεκριμένα σε υποδοχείς οπιοειδών, όπως τον υποδοχέα μ-οπιοειδών (MOR) και τον υποδοχέα δ-οπιοειδών (DOR). (13) Οι στόχοι GPCR της κανναβιδιόλης παρουσιάζονται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3)

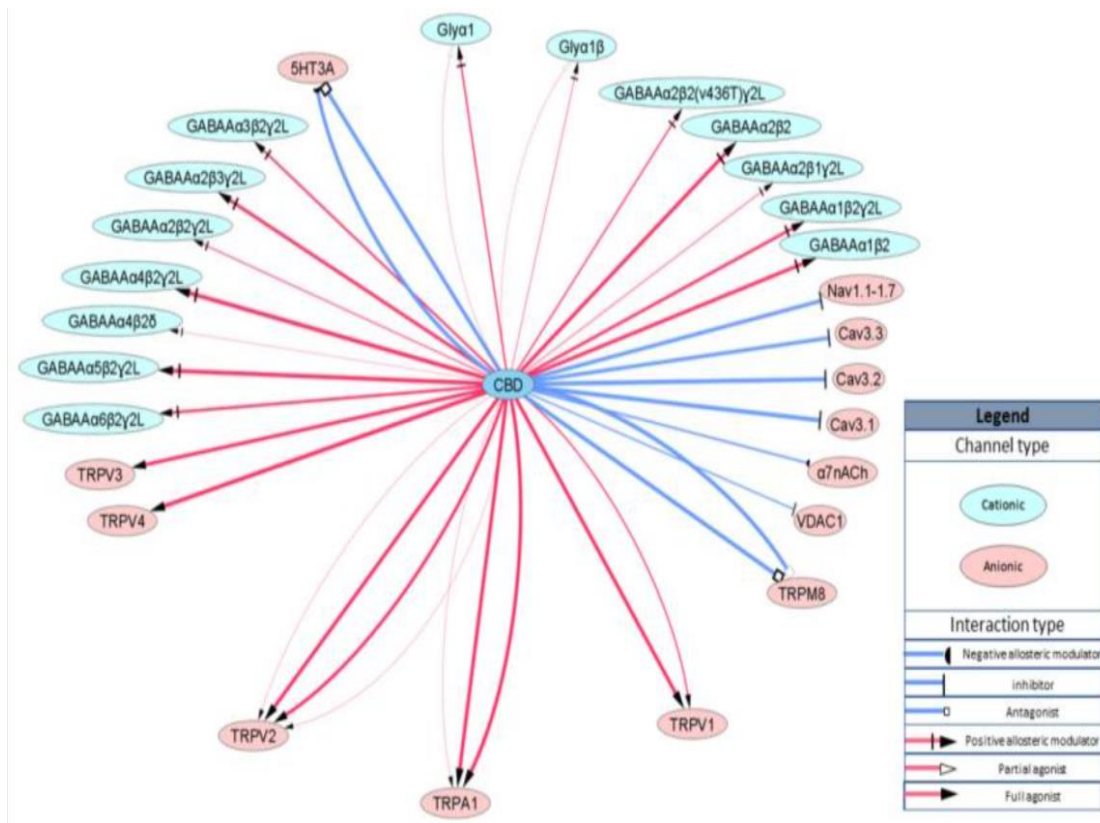


Εικόνα 3 Σχηματική αναπαράσταση των στόχων GPCR της κανναβιδιόλης (CBD). Το πλάτος των γραμμών αντιπροσωπεύει τη σχετική συγγένεια της κανναβιδιόλης για τους υποδοχείς. (13)

2.2.2. Ιονοτροπικοί υποδοχείς

Η υψηλή δραστηριότητα της κανναβιδιόλης για τους ιονοτροπικούς υποδοχείς συμβάλλει σημαντικά στις φυσιολογικές επιδράσεις της. Τα δυναμικά κανάλια παροδικού υποδοχέα (TRP) είναι μια ομάδα διαύλων κατιονικών ιόντων που εντοπίζονται κυρίως στην πλασματική μεμβράνη πολλών τύπων ζωικών κυττάρων. Η κανναβιδιόλη ενεργοποιεί τα TRPA1, TRPV1 και TRPV4 σε χαμηλές συγκεντρώσεις και τον TRPV2 σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Επίσης, η κανναβιδιόλη είναι ένας ανταγωνιστής για το TRPM8 και αποτελεί έναν αρνητικό ρυθμιστή για τον υποδοχέα H5T3a της σεροτονίνης και τον νικοτινικό υποδοχέα α7 της ακετυλοχολίνης, που είναι επιλεκτικός για θετικά φορτισμένα ιόντα. Από την άλλη πλευρά, η CBD αποτελεί ένα θετικό αλλοστερικό ρυθμιστή για τους διαύλους ιόντων που ελέγχονται από προσδέτη, όπως τους υποδοχείς GABAA και γλυκίνης (GlyRs). Η κανναβιδιόλη αναστέλλει επίσης τους διαύλους ασβεστίου, Cav3.1 και Cav3.2, τους διαύλους νατρίου, Cav3.3 και αλληλεπιδρά με τον τασεοελεγχόμενο διάυλο VDAC1,

μειώνοντας την αγωγιμότητα του. (14) (13) Οι ιονοτροπικοί στόχοι της κανναβιδιόλης συνοψίζονται στην εικόνα 4.

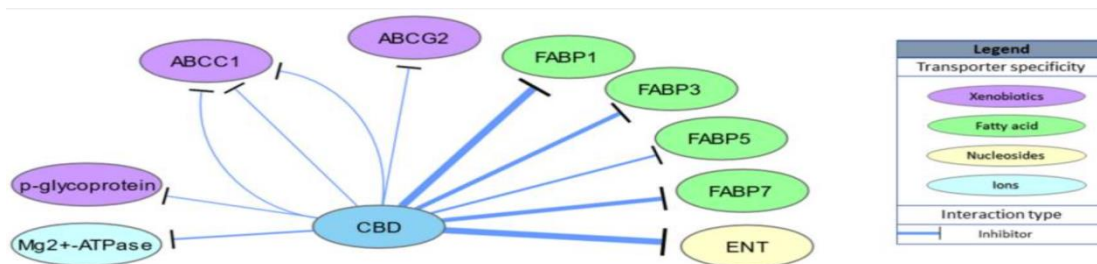


Εικόνα 4 Σχηματική αναπαράσταση των στόχων της κανναβιδιόλης στους ιονοτροπικούς υποδοχείς. Το πλάτος των γραμμών αντιπροσωπεύει τη σχετική συγγένεια. (13)

2.2.3. Μεταφορείς

Η κανναβιδιόλη είναι επίσης σε θέση να δεσμεύει ενδοκυτταρικούς μεταφορείς ενδοκανναβινοειδών, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών που δεσμεύουν λιπαρά οξέα 1,3,5,7, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο έμμεσα τις δράσεις των ενδοκανναβινοειδών μέσω της αναστολής πρόσληψης ανανδαμίνης. Πράγματι, η χορήγηση CBD έχει οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ανανδαμίνης στον εγκέφαλο αρουραίων και στον ανθρώπινο ορό. Επιπλέον, οι χαμηλές συγκεντρώσεις κανναβιδιόλης αναστέλλουν τον εξισορροπητικό μεταφορέα νουκλεοσιδίων (ENT) και την πρόσληψη της αδενοσίνης, κάτι που αποτελεί τη βάση τόσο των αντιφλεγμονώδων όσο και των θετικών επιδράσεων στο θέμα του ύπνου, τα οποία προάγονται από την κανναβιδιόλη. Η δράση της CBD έχει μελετηθεί και για άλλες πρωτεΐνες μεταφορείς, όπως τις πρωτεΐνες ανθεκτικότητας σε πολλαπλά φάρμακα (ABCC1), που σχετίζεται με την αντίσταση σε πολλά φάρμακα, το γονίδιο που κωδικοποιεί

την Π-Γλυκοπρωτεΐνη (ABCG2 ή P-glycoprotein), καθώς και στην Mg^{2+} -ATPase. Οι στόχοι της κανναβιδιόλης ως προς τους μεταφορείς συνοψίζονται στην εικόνα 5. (15) (13)

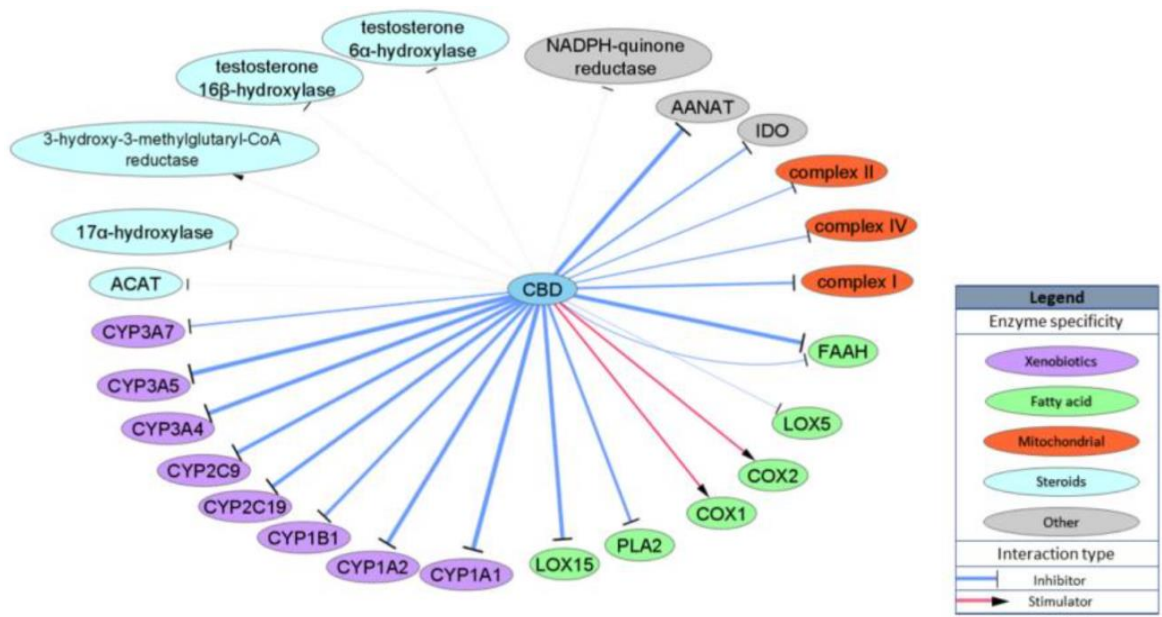


Εικόνα 5 Σχηματική αναπαράσταση των μεταφορέων στους οποίους στοχεύει η κανναβιδιόλη. Το πλάτος των γραμμών υποδεικνύει τη σχετική συγγένεια της κανναβιδιόλης για τους μεταφορείς.

(13)

2.2.4. Ένζυμα

Μια άλλη σημαντική ομάδα, στην οποία στοχεύει η κανναβιδιόλη είναι τα ένζυμα. Η υπεροικογένεια των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYPs) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς η αλληλεπίδραση της κανναβιδιόλης και των CYPs επηρεάζει την κάθαρση διαφόρων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των πολύ συχνά χρησιμοποιούμενων μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων. Έχει αποδειχθεί ότι η κανναβιδιόλη δεσμεύει και αναστέλλει τη δραστηριότητα διαφόρων CYPs, συμπεριλαμβανομένων των CYP1B1, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 και CYP3A7 σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις κανναβιδιόλης. Λόγω των δομικών ιδιοτήτων της, η κανναβιδιόλη είναι σε θέση να αλληλεπιδρά με διάφορα ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων, τα περισσότερα από τα οποία εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ανανδαμίνης. Η κανναβιδιόλη αναστέλλει μη ειδικά ένζυμα, τις λιποξυγενάσες (LOXs) που εμπλέκονται στην αποικοδόμηση της ανανδαμίνης και στην παραγωγή φλεγμονώδων παραγόντων από το αραχιδονικό οξύ. Άλλες μελέτες έχουν παρουσιάσει την κανναβιδιόλη ως διεγέρτη του ενζύμου COX1 του προβάτου και του ανθρώπινου ανασυνδυασμένου ενζύμου COX2 ή ως αναστολέα της φωσφολιπάσης A2 (PLA2) από το δηλητήριο *Naja naja*. (16) Η κανναβιδιόλη έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι αναστέλλει το μιτοχονδριακό σύμπλεγμα I, II και IV αλλά με πολύ χαμηλή ισχύ. (17) Επιπλέον, η CBD αναστέλλει το ένζυμο που εμπλέκεται στη μετατροπή της σεροτονίνης σε μελατονίνη (AANAT) και ένα ένζυμο που εμπλέκεται στον καταβολισμό της τρυπτοφάνης (IDO). (18) (13) Οι ενζυματικοί στόχοι της κανναβιδιόλης συνοψίζονται στην εικόνα 6.



Εικόνα 6 Σχηματική αναπαράσταση των ενζυματικών στόχων της κανναβιδιόλης. Το πλάτος των γραμμών υποδεικνύει τη σχετική συγγένεια της κανναβιδιόλης για τα ένζυμα. (13)

2.2.5. Πυρηνικοί παράγοντες

Ένας από τους πιο σημαντικούς στόχους της CBD είναι ο υποδοχέας γάμμα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξειδωσώματος του πυρηνικού υποδοχέα (PPAR γ), ειδικά στο πλαίσιο της φλεγμονής. Επιπλέον, μελέτες αποκάλυψαν ότι ο πυρηνικός παράγοντας Nrf2 είναι υπεύθυνο για τη μεσολάβηση της κανναβιδιόλης στη διαμόρφωση των προτύπων έκφρασης των φλεγμονώδων γονιδίων σε ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα. (19) (13)

2.2.6. Περίληψη των στόχων της κανναβιδιόλης

Συνολικά εντοπίστηκαν 76 διαφορετικοί μοριακοί στόχοι της κανναβιδιόλης. Μεταξύ αυτών τα ένζυμα και οι διάλυτοι ιόντων/ιοντοτροπικοί υποδοχείς αποτελούν τους περισσότερους στόχους. Οι GPCRs και οι πρωτεΐνες μεταφορείς είναι λιγότερο άφθονοι στόχοι και υπάρχουν μόνο δύο διαφορετικοί στόχοι που είναι πυρηνικοί υποδοχείς. Μεταξύ των ενζύμων, η κανναβιδιόλη αλληλεπιδρά ισχυρά με διάφορα ένζυμα CYP450 που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των φαρμάκων, γεγονός που εγείρει ανησυχίες σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Οι πολυάριθμοι στόχοι μεταξύ των διαλύτων ιόντων και των ιοντοτροπικών υποδοχέων μπορούν να εξηγήσουν την αποτελεσματικότητα της

κανναβιδιόλης ως φάρμακο για τον έλεγχο των κρίσεων, αλλά μπορεί επίσης να συμβάλλει στην αντι-ερεθιστική δράση της κανναβιδιόλης. Από την άλλη πλευρά, οι στόχοι μεταξύ των GPCR και των μεταφορέων αντιπροσωπεύουν μια σύνδεση μεταξύ των δράσεων της CBD και του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Οι υποδοχείς συζευγμένοι με την πρωτεΐνη Gi ή με κανάλια ιόντων διαπερατά για ανιόντα θεωρείται ότι έχουν ανασταλτική δράση, ενώ κανάλια διαπερατά για κατιόντα μαζί με τους GPCR, που είναι συζευγμένοι με τη Gq και πιθανώς το Gs θεωρείται ότι έχουν διεγερτική δράση. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το 75% των άμεσων αλληλεπιδράσεων CBD-υποδοχέα αναστέλλουν τη δραστηριότητα των κυττάρων, ενώ μόνο το 26% των αλληλεπιδράσεων διεγείρουν την κυτταρική δραστηριότητα. (20) (13)

2.3. Φαρμακοκινητική

Ενώ πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει τη φαρμακοκινητική των συνδυασμών CBD-THC, ελάχιστες μελέτες έχουν εξετάσει μόνο την CBD. Η φαρμακοκινητική της κανναβιδιόλης έχει διερευνηθεί χρησιμοποιώντας μεθόδους χορήγησης από το στόμα, υπογλώσσια, ενδοφλέβια και μέσω του καπνίσματος στους ανθρώπους. Το Epidiolex® είναι το μόνο φαρμακευτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για θεραπεία και κυκλοφορεί στην αγορά με έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA). (11)

Σε όλες τις μελέτες, ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση (Tmax) για χορήγηση από το στόμα είναι αρκετά μεταβλητός. Η χορήγηση από το στόμα εμφανίζει μεγαλύτερο Tmax(3-5 ώρες) σε σχέση με την υπογλώσσια χορήγηση(περίπου 2 ώρες). Επίσης, άνθρωποι, οι οποίοι κάνουν τακτική χρήση κάνναβης, είχαν μικρότερο Tmax στην από του στόματος χορήγηση του Epidiolex®. (21) (22) (23) (24) (11)

Αρκετές μελέτες υποδηλώνουν ότι η CBD παράγει μια δόσοεξαρτώμενη, αλλά όχι δόσο-ανάλογη μέγιστη συγκέντρωση (Cmax). Η Cmax του Epidiolex® αυξανόταν όσο αυξανόταν και η συγκέντρωση της κανναβιδιόλης κατά τη χορήγηση, το οποίο συνέβαινε είτε με εφάπαξ χορήγηση της δόσης είτε με επαναλαμβανόμενες δόσεις. Αντίθετα, σε χρήστες ναρκωτικών η Cmax δεν ήταν δόσοεξαρτώμενη και ήταν αρκετά μεταβλητή. (21) (25) (22) (26) (11)

Λίγες μελέτες έχουν καθορίσει τον χρόνο ημιζωής($t_{1/2}$) της κανναβιδιόλης, ο οποίος είναι μεταβλητός ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης, τους ασθενείς και τη χρήση κάνναβης. Ο χρόνος ημιζωής της κανναβιδιόλης έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζεται και από την πρόσληψη τροφής. (11)

Επιπλέον, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στις φαρμακοκινητικές επιδράσεις της CBD όσο και των άλλων φαρμάκων. Η CBD, όπως προαναφέρθηκε, λειτουργεί ως αναστολέας των CYP450, τα οποία εμπλέκονται στην πλειονότητα των φαρμακοθεραπειών. (11)

2.4. Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

2.4.1. Νευρολογικές Διαταραχές

Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη θεραπευτική χρήση της κανναβιδιόλης στην επιληψία. Η κανναβιδιόλη συσχετίστηκε με μειωμένα επεισόδια επιληπτικών κρίσεων σε μηνιαία κλίμακα σπασμών, μετά τη χορήγηση του Epidiolex®. (27) (28) (11) Επίσης, η χορήγηση κανναβιδιόλης (Epidiolex®) έχει καθιερωθεί ως αποτελεσματική θεραπεία για τα σύνδρομα Dravet και Lennox-Gastaut, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις μηνιαίες κρίσεις. (25) (29) (11)

Παράλληλα, έχουν γίνει μελέτες και σε άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως στη νόσο Huntington και στο Parkinson. Η χορήγηση κανναβιδιόλης στη νόσο Huntington δεν είχε θετικές επιδράσεις, ενώ στους ασθενείς με Parkinson εμφανίζουν θετικές επιδράσεις, δίνοντας έναυσμα για περαιτέρω μελέτες στη χορήγηση της στους ασθενείς. (30) (31) (11)

2.4.2. Πόνος , Φλεγμονή και Ανοσοποιητική Λειτουργία

Έχει μελετηθεί η χορήγηση κανναβιδιόλης σε έξαρση πόνου σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, ινομυαλγίας, νόσο του Crohn και νευροπαθητικού πόνου. Οι μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση CBD σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας βελτίωσαν τα επίπεδα του πόνου, αλλά δεν βελτίωσαν άλλα συμπτώματα, όπως σπασμούς, συναισθηματική ευεξία κ.α. (32) Ωστόσο, μελέτες με χαμηλές δόσεις κανναβιδιόλης δεν είχαν αναγλητικά αποτελέσματα ούτε στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, ούτε στους ασθενείς με νόσο του Crohn. (11) Επίσης, ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια διαφόρων αιτιολογιών έλαβαν τοπική κανναβιδιόλη βελτιώνοντας τοπικά τον πόνο. (33)

Υπάρχει επίσης ένα πλήθος καταστάσεων που σχετίζονται με τη φλεγμονή και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, για τις οποίες έχει ελεγχθεί η επίδραση της κανναβιδιόλης, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής φλεγμονής, της ελκώδους κολίτιδας, της οφθαλμικής υπέρτασης και του γλαυκώματος, της νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή και του διαβήτη. Χορήγηση CBD σε άτομα με γαστρεντερική φλεγμονώδη, οδήγησαν σε βελτίωση της κατάστασης τους, το οποίο, ωστόσο, δε συνέβη σε ασθενείς με

ελκώδη κολίτιδα. (34) (35) Επίσης, χορήγηση κανναβιδιόλης σε ασθενείς γλαυκώματος και οφθαλμικής πίεσης, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η κανναβιδιόλη μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο, ενώ μπορεί να βελτιώσει τη νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή. (36) (37) Τέλος, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II παρουσιάστηκαν ελάχιστα αποτελέσματα στο γλυκαιμικό δείκτη. (38) (11)

2.4.3. Ψυχιατρικές διαταραχές και χρήση ουσιών

Μελέτες έχουν εξετάσει τη χορήγηση κανναβιδιόλης στις αγχολυτικές διαταραχές. Από το σύνολο των μελετών έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση κανναβιδιόλης μείωσε το γενικευμένο άγχος. (39) Από το σύνολο των ερευνών, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι απαιτούνται ελεγχόμενες μελέτες για τον προσδιορισμό ενός αποτελεσματικού εύρου δόσης και δοσολογικού σχήματος (εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη δόση), ιδιαίτερα σε άτομα με αγχώδεις διαταραχές. (11)

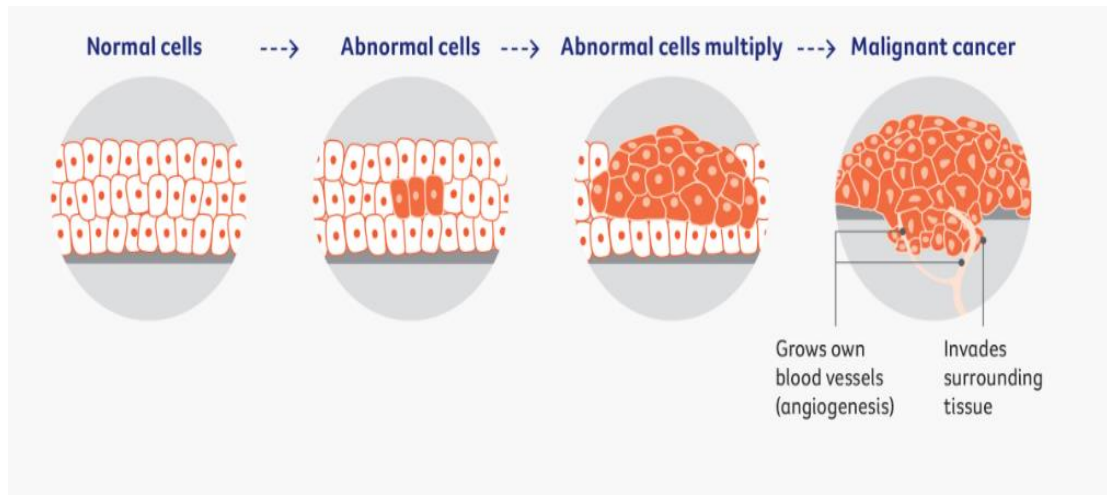
3. Καρκίνος και Ποιότητα ζωής

Ο καρκίνος είναι μια αινιγματική και απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Σε αντίθεση με τις μολυσματικές ασθένειες, τα παράσιτα και πολλές περιβαλλοντικές ασθένειες, ο καρκίνος δεν προκαλείται κυρίως από κάποια οντότητα που είναι ξένη προς το σώμα μας. Οι παράγοντες καταστροφής του είναι ανθρώπινα κύτταρα που έχουν μετατραπεί σε παθολογικά ή δομικά στοιχεία όγκων. (40)

Αποτελεί το κύριο πρόβλημα υγείας σε όλο τον κόσμο. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο καρκίνος είναι μια από τις πιο κοινές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι καρκινοπαθείς εμφανίζουν ποικίλα συμπτώματα. Η ανεπαρκής διαχείριση των συμπτωμάτων μπορεί να παρεμποδίσει την απόδοση των καθημερινών δραστηριοτήτων ενός ατόμου. Η θεραπεία των συμπτωμάτων θα βοηθήσει στην ανακούφιση του πόνου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής (QOL). (41) Μεγαλύτερο εύρος συμπτωμάτων έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα συναισθηματικής ταλαιπωρίας και κακής σωματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας και παγκόσμιας ποιότητας ζωής. (42) Έτσι, η αποτελεσματική διαχείριση των συμπτωμάτων μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο. (43) (44)

3.1. Γενικά

Η θεμελιώδης ανωμαλία που έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη καρκίνου είναι ο συνεχής ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων. Αντί να ανταποκρίνονται κατάλληλα στα σήματα που ελέγχουν τη φυσιολογική συμπεριφορά των κυττάρων, τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται σε ανεξέλεγκτο τρόπο, εισβάλλοντας σε φυσιολογικούς ιστούς και όργανα και τελικά εξαπλώνονται σε όλο το σώμα. Η γενικευμένη απώλεια ελέγχου της ανάπτυξης που επιδεικνύεται από τα καρκινικά κύτταρα είναι το καθαρό αποτέλεσμα συσσωρευμένων ανωμαλιών σε πολλαπλά ρυθμιστικά συστήματα των κυττάρων και αντανακλάται σε διάφορες πτυχές της κυτταρικής συμπεριφοράς που διακρίνουν τα καρκινικά κύτταρα από τα φυσιολογικά.



Εικόνα 7 Σχηματική αναπαράσταση της ανάπτυξης των όγκων. (45)

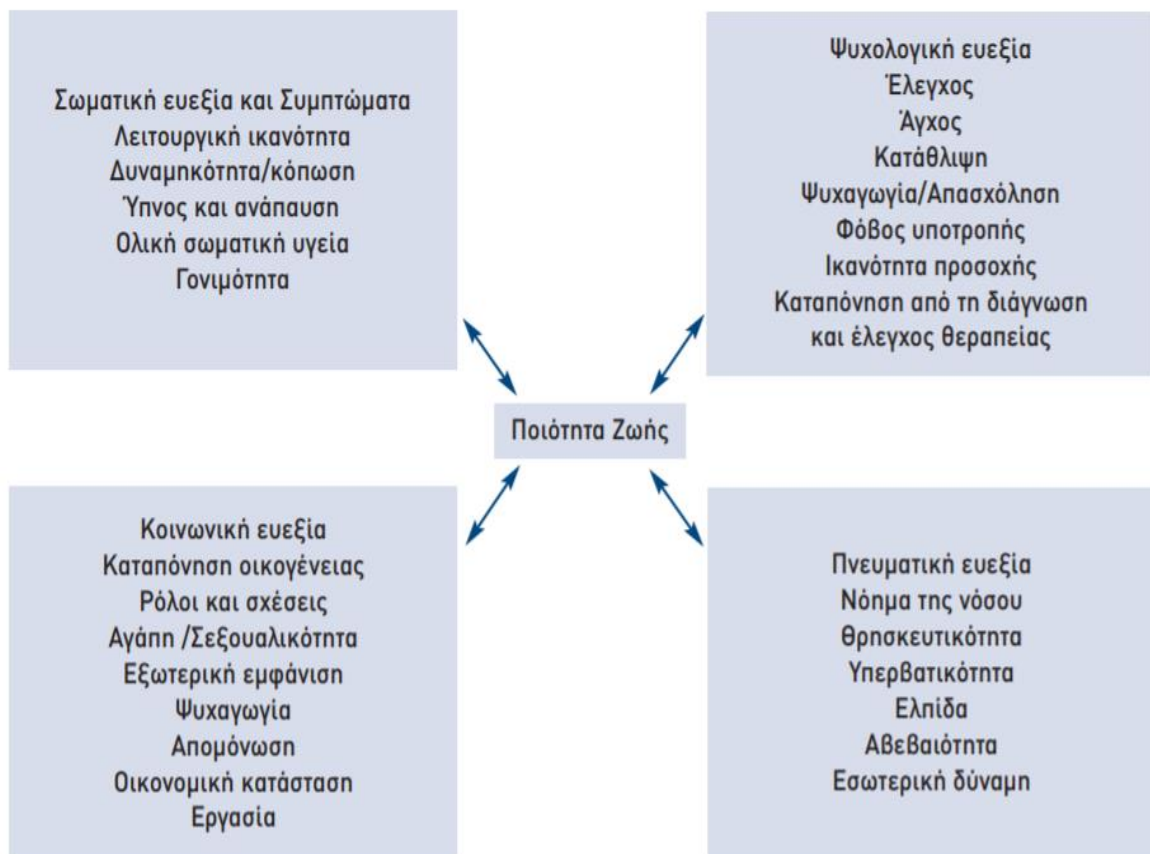
Ο καρκίνος μπορεί να προκύψει από μη φυσιολογικό πολλαπλασιασμό από οποιοδήποτε από τα διαφορετικά είδη κυττάρων στο σώμα, επομένως υπάρχουν περισσότεροι από εκατό διαφορετικοί τύποι καρκίνου, οι οποίοι μπορεί να διαφέρουν σημαντικά στη συμπεριφορά και την απόκριση τους στη θεραπεία. Το πιο σημαντικό ζήτημα στην παθολογία του καρκίνου είναι η διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων. Όγκος είναι κάθε μη φυσιολογικός πολλαπλασιασμός κυττάρων, ο οποίος μπορεί να είναι είτε καλοήθης είτε κακοήθης. Ένας καλοήθης όγκος, παραμένει περιορισμένος στην αρχική του θέση, ούτε εισβάλλει στον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό ούτε εξαπλώνεται σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος. Ένας κακοήθης όγκος, ωστόσο, είναι ικανός τόσο να εισβάλλει στον περιβάλλοντα φυσιολογικό ιστό όσο και να εξαπλωθεί σε όλο το σώμα μέσω του κυκλοφορικού ή του λεμφικού συστήματος (μετάσταση). Μόνο οι κακοήθεις όγκοι αναφέρονται ως καρκίνοι και η ικανότητα τους να εισβάλλουν σε άλλους ιστούς και να προκαλούν μεταστάσεις κάνουν τον καρκίνο τόσο επικίνδυνο. Ενώ οι καλοήθεις όγκοι μπορούν συνήθως να αφαιρεθούν χειρουργικά, η εξάπλωση των κακοήθων όγκων σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος συχνά τους καθιστά ανθεκτικούς σε μια τέτοια εντοπισμένη θεραπεία. (46)

3.2. Ποιότητα Ζωής

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει την Ποιότητα Ζωής ως την αντίληψη του ατόμου για τη θέση του στη ζωή στο πλαίσιο του πολιτισμού και των συστημάτων αξιών στα οποία ζει και σε σχέση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες

του. (47) Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQOL) είναι γενικά αποδεκτή ως μια πολυδιάστατη αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο η ασθένεια και η θεραπεία επηρεάζουν την αίσθηση της συνολικής λειτουργίας και ευημερίας του ασθενούς. (48) Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ορίζει επίσημα την HRQOL ως «μια πολυδιάστατη έννοια που αντιπροσωπεύει τη γενική αντίληψη του ασθενούς για την επίδραση της ασθένειας και της θεραπείας στις σωματικές, ψυχολογικές και κοινωνικές πτυχές της ζωής». (49)

Οι ερευνητές Grant, Padilla και Ferrell αναγνώρισαν ότι η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αποτελείται από τέσσερις διαστάσεις: τη σωματική ευεξία, τη ψυχολογική ευεξία, την κοινωνική ευημερία και την πνευματική ευεξία. Κάθε διάσταση αποτελείται από γενικά στοιχεία που ενδιαφέρουν όλους τους πληθυσμούς ασθενών με καρκίνο, καθώς και στοιχεία ειδικά για έναν τύπο καρκίνου ή θεραπεία. (50) (51) Η παρακάτω εικόνα (εικόνα 8) απεικονίζει το μοντέλο ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε επιζώντες καρκίνου.



Εικόνα 8 Το μοντέλο της ποιότητας ζωής για τους επιζώντες από καρκίνο. (50) (51) (52)

Ο καρκίνος και η θεραπεία του προκαλούν πολλές επιπλοκές με επιζήμια επίδραση στην ποιότητα ζωής και σημαντική επίδραση στην HRQOL γενικότερα. Η ποιότητα ζωής είναι

ένα ζήτημα που διερευνάται από πολλούς ερευνητές, ορισμένοι από τους οποίους το έχουν πραγματοποιήσει κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας και άλλων θεραπειών, όπως μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών. (53) Άλλοι ερευνητές αναφέρθηκαν στην ποιότητα ζωής σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου όπως του μαστού, του πνεύμονα και του προστάτη. (54)

Πολλά όργανα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο. Διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: γενικά όργανα, ειδικά για τον καρκίνο και όργανα ειδικά για τον τομέα. (52) Επίσης, υπάρχουν και άλλα εργαλεία που μπορούν να εφαρμοστούν κατά την αξιολόγηση παιδιών και εφήβων, ασθενών ή οικογενειών ή επιζώντων από καρκίνο. Μερικά από τα πιο δημοφιλή εργαλεία για τον καρκίνο είναι το EORTC Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ C-30), το Functional Assessment Cancer Therapy General (FACT-G), το Functional Living Index Cancer (FLIC) και το Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARES-SF). (52)

3.3. Ποιότητα Ζωής Καρκινοπαθών

Οι καρκινοπαθείς αντιμετωπίζουν ορισμένα ψυχολογικά προβλήματα, όπως στρες, άγχος, κατάθλιψη, ορισμένες φυσιολογικές παρενέργειες, όπως απώλεια μαλλιών, πόνος, κόπωση, ναυτία, εμετός, καθώς και ορισμένες κοινωνικές παρενέργειες, όπως η κοινωνική απομόνωση, απώλεια λειτουργίας και ρόλου, και τέλος, η υποβάθμιση της ποιότητας ζωής. (55)

Τα συμπτώματα της νόσου και της θεραπείας είναι πόνος, δυσκολία στην αναπνοή, ναυτία, αλωπεκία, ανικανότητα, και φυσικά, παρενέργειες των ίδιων.

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ποιότητα ζωής θετικά ή αρνητικά. Η κούραση, το άγχος, η ανησυχία για το μέλλον και την οικογένεια, οι δυσκολίες κάλυψης βασικών απαιτήσεων και οι αλλαγές στην εικόνα του σώματος επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών. (55)

Οι καρκινοπαθείς αξιοποιούν συμπληρωματικές θεραπείες για να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους. Ο καρκίνος και η χημειοθεραπεία επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής και αυξάνουν την ανάγκη για συμπληρωματική θεραπεία. (55)

Ο σκοπός της θεραπείας του καρκίνου δεν είναι μόνο η θεραπεία του καρκίνου και η αύξηση της επιβίωσης αλλά και η ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων και η καλύτερη ποιότητα ζωής. Με άλλα λόγια, η καλύτερη ποιότητα ζωής αυξάνει την προσαρμογή των ασθενών και την επιθυμία τους για θεραπεία. Η καλύτερη ποιότητα ζωής βοηθά τους

ασθενείς να ολοκληρώσουν τη θεραπεία με λιγότερα προβλήματα, στον έλεγχο και στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. (56)

4. Ανακουφιστική φροντίδα

Η ανακουφιστική φροντίδα είναι διεπιστημονική φροντίδα που στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που ζουν με οποιαδήποτε σοβαρή ασθένεια και των οικογενειών τους. Ιδανικά ξεκινάει από τη διάγνωση και παρέχεται με άλλες θεραπείες που κατευθύνονται από την νόσο. Η πρόωμη ανακουφιστική φροντίδα ενθαρρύνεται από διεθνείς οργανισμούς, όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, ο οποίος δηλώνει ρητά ότι η «ανακουφιστική φροντίδα εφαρμόζεται νωρίς στην πορεία της νόσου, σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες που αποσκοπούν στην παράταση της ζωής». (57) (58)

Η προσέγγιση της ανακουφιστικής φροντίδας εστιάζει στη φροντίδα ολόκληρου του ατόμου, αντιμετωπίζοντας σωματικά, ψυχοκοινωνικά, οικογενειακά και πνευματικά προβλήματα, καθώς και τον προγραμματισμό για μελλοντική φροντίδα. Η ανακουφιστική φροντίδα τονίζει τη σημασία της επικοινωνίας σχετικά με τους στόχους της φροντίδας και τις προτιμήσεις των ασθενών. Πολλά στοιχεία της είναι χρήσιμα για παθολόγους και άτομα που εργάζονται με ανθρώπους που έχουν επιβιώσει από τον καρκίνο. Αυτή η προσέγγιση, μπορεί να επεκταθεί από τη διάγνωση έως τη θεραπεία και την ανάρρωση, τη ζωή με τον καρκίνο ως χρόνια ασθένεια, τον προχωρημένο καρκίνο και τη φροντίδα στο τέλος της ζωής. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ανακουφιστικής φροντίδας για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την ικανοποίηση των ασθενών και της οικογένειας. (59) (60) (61)

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόωμη συμμετοχή εξειδικευμένων υπηρεσιών ανακουφιστικής φροντίδας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο βελτιώνει την ποιότητα ζωής, αυξάνει την ικανοποίηση από την φροντίδα και μετριάξει την κατάθλιψη. Ωστόσο, η είσοδος των ασθενών στην ανακουφιστική φροντίδα, συνήθως, γίνεται αργά στην πορεία της νόσου. Οι αρνητικές στάσεις απέναντι στην ανακουφιστική φροντίδα μεταξύ των ασθενών και των φροντιστών αναφέρονται συχνά από τους γιατρούς ως το αίτιο καθυστέρησης της παραπομπής των ασθενών σε υπηρεσίας ανακουφιστικής φροντίδας. (58)

Σύμφωνα με μελέτες, οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και οι φροντιστές τους περιέγραψαν την ανακουφιστική φροντίδα ως ένα αρνητικό στίγμα που σχετίζεται με το θάνατο, την απελπισία και την εξάρτηση. Οι αντιλήψεις αυτές των ασθενών προέρχονται

συχνά από αλληλεπιδράσεις με επαγγελματίες υγείας. Μπορεί να υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τη σύγχυση γύρω από τον όρο της ανακουφιστικής φροντίδας. Η ανακουφιστική φροντίδα έχει εξελιχθεί σχετικά γρήγορα από μια αρχική αποστολή που επικεντρωνόταν στην φροντίδα ασθενών στο τελικό στάδιο καρκίνου, σε μια αποστολή που προτρέπει ότι «οι αρχές της ανακουφιστικής φροντίδας θα πρέπει να εφαρμόζονται όσο το δυνατόν νωρίτερα στην πορεία οποιασδήποτε χρόνιας, τελικά θανατηφόρου ασθένειας». (62) Είναι επομένως σημαντικό οι γιατροί και οι επαγγελματίες υγείας να είναι εξοικειωμένοι με τον διευρυμένο ορισμό της ανακουφιστικής φροντίδας και να είναι σε θέση να τον εξηγήσουν στους ασθενείς τους. (58)

Σε κάθε στάδιο της νόσου, οι θεραπευτικές επιλογές μπορεί να περιλαμβάνουν τρόπους που διαφέρουν ως προς τις παρενέργειες και τον αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής. Απαιτούνται ολοκληρωμένα, αλλά αποτελεσματικά, ερωτηματολόγια για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής μπορεί να είναι χρήσιμη για τη στάθμιση των κινδύνων και των οφελών των επιλογών θεραπείας, ιδιαίτερα όταν οι διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των επιλογών είναι μικρές ή ανύπαρκτες. Οι ασθενείς στο τέλος της ζωής του θέλουν φωνή στη φροντίδα τους και η συμμετοχή στην επιλογή της θεραπείας περιλαμβάνει τα ψυχοκοινωνικά αποτελέσματα που μπορεί να έχει η θεραπεία στη ζωή των ασθενών. Όταν εξετάζετε η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, η επιλογή θεραπείας είναι ανακουφιστική. (63)

4.1. Στόχοι ανακουφιστικής φροντίδας

Στόχος της ανακουφιστικής φροντίδας είναι να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ένας βασικός παράγοντας είναι η πνευματική ευεξία, η οποία φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στην ανταπόκριση των ασθενών στην ασθένεια στην ικανότητα τους να αντιμετωπίσουν τη διαδικασία του θανάτου. Έξι βασικά θέματα αναδεικνύονται ως βασικά συστατικά της ψυχοπνευματικής ευημερίας: αυτογνωσία, αντιμετώπιση και αποτελεσματική προσαρμογή του άγχους, σχέσεις και σύνδεση με άλλους, αίσθηση πίστης, αίσθηση ενδυνάμωσης και εμπιστοσύνης και ζωή με νόημα και ελπίδα. Έχει αποδειχθεί ότι μεταξύ των βαρέως αρρώστων ασθενών, τα υψηλότερα επίπεδα πνευματικής ευεξίας συνδέονται με χαμηλότερα επίπεδα διαφόρων πτυχών ψυχολογικής δυσφορίας, όπως η κατάθλιψη, η απελπισία, η επιθυμία για εσπευσμένο θάνατο και οι σκέψεις αυτοκτονίας. Η πνευματική ευεξία θεωρείται ότι έχει ευεργετική επίδραση στην ανταπόκριση των ασθενών στην ασθένεια, επομένως είναι σημαντικό για τους γιατρούς και τους επαγγελματίες υγείας της ανακουφιστικής φροντίδας να προάγουν την πνευματική ευημερία των ασθενών και να

τους βοηθήσουν να αναπτύξουν μια αίσθηση νοήματος στη ζωή και ειρήνη μέσα τους. Αυτό θα μπορούσε να βελτιώσει τη ψυχική υγεία των και να τους βοηθήσει να αποφύγουν την απόγνωση στο τέλος της ζωής τους. (64)

Η «ποιότητα του ύπνου» είναι μια σημαντική παράμετρος, η οποία επηρεάζει την ποιότητα ζωής και την ευεξία. Τα σωματικά και γνωστικά συμπτώματα για άτομα με κακή ποιότητα ύπνου περιλαμβάνουν κόπωση, απώλεια συγκέντρωσης, άγχος, νευρική κατάσταση, παράλογες σκέψεις, παραισθήσεις, απώλεια όρεξης, δυσκοιλιότητα και επιρρέπεια σε ατυχήματα. Η κακή ποιότητα και οι διαταραχές του ύπνου σε ασθενείς με καρκίνο μπορεί να προκύψουν από σωματική δυσφορία, παρενέργειες φαρμάκων και άλλες πτυχές της ασθένειας και μπορεί να σχετίζονται από ψυχιατρικές όπως η κατάθλιψη και το άγχος, καθώς η κακή ποιότητα του ύπνου μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στα συναισθήματα ενός ατόμου, στις σκέψεις και στα κίνητρα του. (65) (66) (67) Η αϋπνία είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος διαταραχής ύπνου που παρατηρείται. (68) Επιπλέον, οι ασθενείς με διαταραχές ύπνου μπορεί να αισθάνονται αβοήθητοι ή ανίκανοι να αντιμετωπίσουν τον καρκίνο τους. (69) (67)

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι καρκινοπαθείς εκφράζουν σε μεγαλύτερο βαθμό παράπονα για την ποιότητα του ύπνου σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας για την ποιότητα του ύπνου και τον καρκίνο αποτελείται από ασθενείς νωρίτερα στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου, παρά σε μεταγενέστερα στάδια ή κατά τη διάρκεια της ανακουφιστικής φροντίδας. Έχει, επίσης, εκτιμηθεί ότι κοινά συμπτώματα, όπως ο πόνος, η κόπωση, το άγχος και η κατάθλιψη μπορεί να σχετίζονται με διαταραχές ύπνου σε ασθενείς με καρκίνο. (67)

Σε δείγμα ασθενών με προχωρημένο καρκίνο, η ποιότητα του ύπνου φάνηκε να είναι ένα σημαντικό ζήτημα που αντιμετωπίζεται ανεπαρκώς. Επιπλέον, η απελπισία αλλά όχι η κατάθλιψη, ο πόνος αλλά όχι η ένταση του και η θεραπεία του ήταν οι ισχυρότερες μεταβλητές οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του ύπνου. Έτσι, στην ογκολογική φροντίδα θα πρέπει να παρέχεται αποτελεσματική ψυχολογική θεραπεία και θεραπεία για την βελτίωση του ύπνου. (67)

4.2. Κατευθυντήριες γραμμές για την ανακουφιστική φροντίδα

Υπάρχουν πολλές κατευθυντήριες αρχές που πρέπει να στηρίζουν τη φαρμακολογική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων στο πλαίσιο της ανακουφιστικής φροντίδας, και συγκεκριμένα:

- Προσεκτική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης της παθοφυσιολογικής αιτίας (αιτιών).
- Για τη θεραπεία πρώτης γραμμής, θα πρέπει να εξεταστεί ο αριθμός που πρόκειται να ωφεληθεί και ο αριθμός που πρόκειται να βλαφθεί από τα πιο πρόσφατα στοιχεία.
- Εξεταστεί ο ρόλος των μη φαρμακολογικών θεραπειών.
- Πραγματοποιείται τακτική επανεκτίμηση τόσο των οφελών όσο και των βλαβών.
- Επίγνωση των μη εγκεκριμένων φαρμάκων (μη εγκεκριμένη δόση, οδός ή/και ενδείξεις) και μη καταχωρημένων φαρμάκων με κατάλληλη κοινή λήψη αποφάσεων και συναίνεση από τον ασθενή.
- Εξεταστεί η φαρμακοκινητική (νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, απώλεια βάρους).
- Εξεταστεί η φαρμακοδυναμική (π.χ. συνυπάρχουσα γνωστική εξασθένηση).
- Εξεταστούν οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου (π.χ. άλλα ψυχοδραστικά φάρμακα, όπως οπιοειδή, βενζοδιαζεπίνες, αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά και αντιψυχωσικά). (70) (71) (72) (73)

4.3. Χρήση Κάνναβης στην ανακουφιστική φροντίδα

Η ιατρική κάνναβη μπορεί να έχει σημαντική αξία για μια σειρά παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, πόνου, ναυτίας και εμετού, κατάθλιψης, άγχους και διέγερση της όρεξης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κάνναβης είναι πολύ συχνές και εμφανίζονται στο 80% έως 90% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, σε ψυχιατρικές διαταραχές, καταστολή, διαταραχές ομιλίας, μειωμένη μνήμη, ζάλη, αταξία, εθισμό, ευερεθιστικότητα και δυσλειτουργία στην οδήγηση. Ωστόσο, η κλινική αποτελεσματικότητα της ιατρικής κάνναβης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς για ανακουφιστική φροντίδα, είναι ασαφής, λόγω της έλλειψης ποιοτικών και ποσοτικών στοιχείων. Αυτό που προβληματίζει είναι ο υψηλός κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών της ιατρικής κάνναβης σε συνδυασμό με το αβέβαιο όφελος για τους ασθενείς στην ανακουφιστική φροντίδα και τη διαθεσιμότητα άλλων επιλογών θεραπείας. (74)

Η απόδειξη της ανακουφιστικής δράσης της ιατρικής κάνναβης θα οδηγήσει σε μειωμένη χρήση οπιοειδών. Οποιαδήποτε χημική ουσία που δρα δεσμευόμενη σε υποδοχείς οπιοειδών θεωρείται οπιοειδές. Οι υποδοχείς τους βρίσκονται κυρίως στο κεντρικό νευρικό και περιφερικό σύστημα και στη γαστρεντερική οδό. Οι υποδοχείς σε αυτά τα συστήματα

μεσολαβούν τόσο στις ευεργετικές όσο και στις δυσμενείς παρενέργειες τους. Σε κέντρα περίθαλψης και στην ανακουφιστική φροντίδα, τα οποιοειδή αποτελούν το «χρυσό πρότυπο» για τα αναλγητικά φάρμακα, τα οποία είναι οικονομικά, κλινικά αποτελεσματικά και είναι ανεκτά για τη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού πόνου. Ωστόσο, η αλόγιστη χρήση οπιοειδών είναι καταστροφική για τον οργανισμό, δεδομένου ότι προκαλεί τοξικότητα οδηγώντας τους χρήστες να εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. (75) Απαιτείται, επομένως, περαιτέρω έρευνα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προϊόντων ιατρικής κάνναβης για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής στο πλαίσιο της ανακουφιστικής φροντίδας, με σκοπό τη μείωση της αβεβαιότητας. (74)

Σύμφωνα με μια μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε από τη MacDonald E. et.al. δεν μπόρεσαν να βγάλουν ένα συμπέρασμα σχετικά με τη χρήση της ιατρικής κάνναβης στο πλαίσιο της ιατρικής φροντίδας, λόγω της χαμηλής ποιότητας και ποσότητας των αποδεικτικών στοιχείων. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με τελικό στάδιο καρκίνου, με HIV και σε ασθενείς με νόσο του Alzheimer. Σε ασθενείς με HIV, η δροναβινόλη (ένα συνθετικό κανναβινοειδές αποτελούμενο από THC) μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο για την όρεξη και την αύξηση του βάρους. Σε ασθενείς με καρκίνο δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην όρεξη, τη θερμιδική πρόσληψη, τη ναυτία/εμετό, τη μείωση του πόνου, στα προβλήματα του ύπνου ή στις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, σε ασθενείς με νόσο Alzheimer βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην αύξηση του βάρους χωρίς διαφορά στην πρόσληψη θερμίδων. (74)

Ορισμένα προϊόντα κάνναβης που είναι διαθέσιμα στην αγορά είναι το Sativex, ένα φάρμακο που περιέχει THC και CBD σε αναλογία 1:1, χρησιμοποιείται στη βελτίωση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας, και το Epidiolex, ένα διάλυμα που χορηγείται από το στόμα χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των επιληπτικών κρίσεων σε δύο σοβαρές μορφές παιδικής επιληψίας, τα σύνδρομα Dravet και Lennox-Gastaut. Δύο συνθετικά κανναβινοειδή για ιατρική χρήση, η δροναβινόλη και η ναβιλόνη, τα οποία μιμούνται τη THC χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της απώλειας βάρους σε ασθενείς με AIDS και στη ναυτία που προκαλείται από εμετό. (76) (77) (78)

Η ενσωμάτωση της ιατρικής κάνναβης στην ανακουφιστική φροντίδα έχει καθυστερήσει από πολλά εμπόδια, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης δεδομένων κλινικής έρευνας, της κακής κλινικής γνώσης σχετικά με τον τρόπο έναρξης και παρακολούθησης θεραπειών με

κανναβινοειδή και αντικρουόμενων ή μπερδεμένων κανονιστικών πλαισίων. Αυτή η κατάσταση περιπλέκεται περαιτέρω από πολιτικές και δημόσιες απόψεις που είτε στιγματίζουν τη χρήση κάνναβης είτε ισχυρίζονται ότι τα κανναβινοειδή διαφόρων σκευασμάτων είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά στην παρηγορητική φροντίδα και για μια σειρά άλλων καταστάσεων. Επιπλέον, μια έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2017 σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο σε μεγάλο κέντρο καρκίνου στο Σιάτλ, WA βρήκε υψηλά ποσοστά χρήσης ενεργού κάνναβης (24% τον τελευταίο χρόνο) και έδειξε επίσης ότι οι καρκινοπαθείς επιθυμούν αλλά δεν λαμβάνουν πληροφορίες για την κάνναβη από πάροχοι ογκολογίας υγειονομικής περίθαλψης. (79) Είναι ενδιαφέρον ότι μια πιο πρόσφατη έρευνα με 237 ογκολόγους των ΗΠΑ που δημοσιεύτηκε τον Μάιο του 2018 έδειξε ότι ενώ μόνο το 30% ένιωθε επαρκώς ενημερωμένο για να κάνει συστάσεις σχετικά με το CBM, το 80% των ογκολόγων διεξήγαγε συζητήσεις για το CBM με τους ασθενείς τους και το 46% συνέστησε CBM κλινικά. Επιπλέον, το 67% το θεώρησε ως χρήσιμο συμπλήρωμα σε τυπικές στρατηγικές διαχείρισης πόνου και το 65% θεώρησε ότι το CBM ήταν εξίσου ή πιο αποτελεσματικό από τις τυπικές θεραπείες για την ανορεξία και την καχεξία. (80) Εν τω μεταξύ, η ολλανδική κυβέρνηση συμφώνησε πρόσφατα να αποζημιώσει πλήρως την ιατρική κάνναβη για ασθενείς που πάσχουν από τελικό στάδιο, αρχής γενομένης από τον Ιανουάριο του 2019. (81)

4.4. Η επίδραση της κανναβιδιόλης στις ψυχοδραστικές επιδράσεις της THC

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι υψηλές δόσεις κάνναβης μπορούν να προκαλέσουν οξείες και παροδικές ψυχωσικές αντιδράσεις τόσο σε «υγιείς» χρήστες όσο και σε άτομα με συγκεκριμένη προδιάθεση για ψύχωση. Αυτές οι επιδράσεις είναι δόσοεξαρτώμενες (δηλαδή περισσότερη THC παράγει μεγαλύτερα αποτελέσματα) και είναι ισχυρότερες και πιο μακροχρόνιες σε περιστασιακούς χρήστες από ότι σε συχνούς χρήστες κάνναβης. Ο Rottanburg και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που πρότειναν την προστατευτική επίδραση της CBD στην επαγόμενη ψύχωση από την THC. Πρότειναν ότι η υψηλή συχνότητα εμφάνισης ψύχωσης που σχετίζεται με την κάνναβη μεταξύ των ασθενών εμφανίστηκε επειδή οι παραλλαγές της κάνναβης στην Νότια Αφρική είναι πιο ισχυρές όσον αφορά την περιεκτικότητα σε THC και επειδή δεν έχουν CBD. (82)

Μελέτες fMRI έχουν δείξει ότι τα αποτελέσματα της THC σχετίζονται με μείωση της εγκεφαλικής δραστηριότητας στο ραβδωτό σώμα. Το ραβδωτό σώμα παίζει σημαντικό ρόλο στον προγραμματισμό δραστηριοτήτων, στη ρύθμιση της κινητικής δραστηριότητας

(κίνηση) και στην εκτέλεση γνωστικών εργασιών. Η κανναβιδιόλη έχει βρεθεί ότι αυξάνει τη δραστηριότητα σε αυτήν την περιοχή του εγκεφάλου. (83) Επιπλέον, σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, οι επιδράσεις της κανναβιδιόλης έχει αποδειχθεί ότι είναι αντίθετες με αυτές της THC. (8)

Σε μια ολλανδική και τρεις αγγλικές μελέτες, αναφέρθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης ορισμένων τύπων κάνναβης και της εμφάνισης ψυχωσικών συμπτωμάτων. (84) (85) (83) (86) (87) (88) Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι η κανναβιδιόλη ασκεί μια μειωτική επίδραση στα ψυχωτικά συμπτώματα που προκαλούνται από την THC. Δεν είναι σαφές για ποια αναλογία CBD/THC και για ποια ελάχιστη συγκέντρωση CBD μπορεί να εκφράζονται τα προστατευτικά αποτελέσματα της CBD. (8)

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980, έχει αποδειχθεί ότι η THC οδήγησε σε σημαντική αύξηση των οξέων συμπτωμάτων άγχους, ενώ η CBD δεν είχε καμία επίδραση. (85) Όταν η CBD και η THC χορηγήθηκαν μαζί, η επίδραση της THC στο άγχος μειώθηκε στο μισό. Αυτή ήταν μια σημαντική ένδειξη ότι οι επιδράσεις της THC στο άγχος θα μπορούν να ανταγωνίζονται με τη CBD. Τα αποτελέσματα από μεταγενέστερες μελέτες, ωστόσο, ήταν ασυνεπή. Η επίδραση της μείωσης του άγχους της CBD δεν βρέθηκε σε όλες τις επόμενες μελέτες. Ο Pan και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη συμβολή της THC και της CBD στις υποκειμενικές και συμπεριφορικές επιδράσεις της μαριχουάνας μέσω καπνίσματος. (89) Στα αποτελέσματα τους υπήρχε μια μη σημαντική τάση για λιγότερο άγχος στην κατάσταση υψηλής έναντι της χαμηλής συγκέντρωσης CBD σε άτομα που ανέφεραν υψηλά επίπεδα άγχους μετά το κάπνισμα. Ένας λόγος για την απουσία σημαντικών αποτελεσμάτων σε αυτή τη μελέτη μπορεί να είναι ότι ούτε οι συγκεντρώσεις της THC ούτε οι συγκεντρώσεις της CBD ήταν αρκετά υψηλές ώστε να έχουν σημαντικά αποτελέσματα. Στις μελέτες στις οποίες αναφέρθηκαν επιδράσεις μείωσης του άγχους, συνήθως εμπλέκονταν υψηλές από του στόματος δόσεις CBD. Η κάνναβη που χρησιμοποιείται για ψυχαγωγικούς σκοπούς δεν περιέχει τόσο υψηλές ποσότητες CBD. (8)

Η αναλογία THC/CBD μπορεί να παίζει ρόλο στον κίνδυνο εθισμού. (90) Ο Morgan και οι συνεργάτες του εξέτασαν εάν υπάρχει διαφορά στην προκατάληψη της προσοχής μεταξύ των χρηστών κάνναβης που έχει σχετικά υψηλή αναλογία CBD/THC έναντι της κάνναβης με χαμηλή αναλογία CBD/THC. Για τους χρήστες κάνναβης με υψηλή περιεκτικότητα σε CBD παρατηρήθηκε πιο αδύναμη προκατάληψη της προσοχής από ότι για χρήστες κάνναβης με χαμηλή περιεκτικότητα σε CBD. Επιπλέον, διερευνήθηκε ο βαθμός στον οποίο και οι δύο ομάδες εκτίμησαν το φάρμακο που επέλεξαν οι ίδιοι και τη δύναμη της επιθυμίας για το ναρκωτικό τους. Η υψηλή περιεκτικότητα σε CBD οδήγησε σε μειωμένη εκτίμηση

και ασθενέστερη επιθυμία για το φάρμακο σε σχέση με την χαμηλή περιεκτικότητα σε CBD. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κάνναβη με υψηλή περιεκτικότητα σε CBD ενέχει λιγότερο κίνδυνο ανάπτυξης εθισμού από την κάνναβη με χαμηλή περιεκτικότητα σε CBD. (90)

Συμπερασματικά, οι λίγες μελέτες που υπάρχουν σχετικά με τις επιδράσεις της CBD δείχνουν ότι η κανναβιδιόλη μπορεί να εξουδετερώσει ορισμένες από τις αρνητικές επιπτώσεις της THC, αν και τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν σταθερά σε όλες τις μελέτες. Τα στοιχεία, ωστόσο, που ευνοούν την ευεργετική επίδραση της CBD χρήζουν περαιτέρω έρευνας. (8)

4.5. Επίδραση κανναβιδιόλης σε διάφορα συμπτώματα ασθενειών

Η κανναβιδιόλη (CBD), το μη ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης, φαίνεται να παρουσιάζει πιθανή θεραπευτική χρήση στις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις μέσω της αναστολής μετανάστευσης κυττάρων του ανοσοποιητικού, η οποία είναι χρήσιμη για χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις. (91) Η χορήγηση CBD οδήγησε στη μείωση των ψυχωτικών συμπτωμάτων που προκύπτουν από τη σχιζοφρένεια. (92) (93)

Σε μελέτες στη Ζηλανδία από τους Gulbransen et.al., μελετήθηκαν άτομα με μη καρκινικά συμπτώματα χρόνιου πόνου, νευρολογικά συμπτώματα και συμπτώματα ψυχικής υγείας. Εξετάστηκαν πέντε τομείς, η κινητικότητα, η αυτοφροντίδα, οι συνήθειες δραστηριότητες, ο πόνος ή η δυσφορία και το άγχος ή η κατάθλιψη. Στους ασθενείς με συμπτώματα μη καρκινικού πόνου υπήρξε σημαντική βελτίωση στην κινητικότητα, στην ικανότητα ολοκλήρωσης συνηθισμένων δραστηριοτήτων, στον πόνο και στο άγχος ή την κατάθλιψη. Σε άτομα με ασθένειες ψυχικής υγείας υπήρξε βελτίωση την ικανότητα να εκτελούν συνήθειες δραστηριότητες, στον πόνο και στο άγχος ή την κατάθλιψη. Τα άτομα με νευρολογικές διαταραχές δεν εμφάνισαν σημαντικές διαφορές σε κανέναν από τους πέντε τομείς. Παρ' όλα αυτά όλοι οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση στην υγεία και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ανέφεραν ότι υπήρξε ικανοποίηση από τη χρήση της κανναβιδιόλης. Οι θετικές παρενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν η βελτίωση του ύπνου και η βελτιωμένη όρεξη, ενώ οι αρνητικές παρενέργειες οι οποίες ήταν σε πολύ μικρά ποσοστά, ήταν η καταστολή, τα ζωντανά όνειρα, οι συναισθηματικές διαταραχές, η αϋπνία, η ναυτία, η δυσκοιλιότητα και οι ψευδαισθήσεις. Επομένως, η κανναβιδιόλη είναι καλά ανεκτή στους περισσότερους ασθενείς και μπορεί να είναι επωφελής για ασθενείς με διάφορες δύσκολες χρόνιες παθήσεις. (93)

4.6. Επίδραση κανναβιδιόλης (CBD) στις ψυχικές διαταραχές

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης, του στρες και τις ψυχικές διαταραχές. (125) (126) (127) Τα κανναβινοειδή χρησιμοποιούνται κυρίως στη θεραπεία αγχωδών διαταραχών, κρίσεων πανικού, διαταραχών μετατραυματικού στρες και ιδεοψυχαναγκαστικών διαταραχών. Όλες οι προαναφερθείσες διαταραχές χαρακτηρίζονται από προβληματισμό, βασανιστικούς φόβους καθώς και από συνοδευτική μυϊκή ένταση. Τα κανναβινοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην υποστηρικτική θεραπεία του άγχους. Ανάλογα με τη δραστηριότητα του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος σε έναν δεδομένο ασθενή, τον τύπο της μαριχουάνας, τις αναλογίες φυτοκανναβινοειδών, τη σύνθεση των τερπενοειδών, τη χημική σύνθεση, τη δόση καθώς και τη ψυχική κατάσταση του ασθενούς, τα κανναβινοειδή μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν την ένταση του άγχους. Τα κανναβινοειδή χαρακτηρίζονται από διφασική και αμφίδρομη δραστηριότητα, που σημαίνει ότι μπορούν να προκαλέσουν χαλάρωση των γραμμωτών μυών, να παρέχουν αγχολυτικό αποτέλεσμα καθώς και να προκαλέσουν ή να αυξήσουν το άγχος. (128) (129) Αν και ορισμένοι ασθενείς προτιμούν τα κανναβινοειδή καθώς δεν παρεμβαίνουν στη διαδικασία σκέψης, πολλοί ασθενείς αναφέρουν ότι τα κανναβινοειδή προκαλούν σύγχυση. Αν και υπάρχει μια αίσθηση χαλάρωσης μετά τη χορήγηση κάνναβης, το άγχος και οι κρίσεις πανικού μπορείς επίσης να αυξηθούν. (130) Η THC και η CBD ανακουφίζουν αποτελεσματικά τα συμπτώματα του άγχους, αλλά δεν έχει καθοριστεί εάν είναι πιο αποτελεσματική η χρήση της THC και της CBD μαζί ή χωριστά. (103)

Ο σημαντικός αριθμός των υποδοχέων CB1 στην αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο και το πρόσθιο τμήμα του φλοιού υποδηλώνει ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ρυθμίζει το επίπεδο του άγχους. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των διαταραχών διάθεσης και άγχους και πειραματικές μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ζώα δείχνουν ότι οι χαμηλές δόσεις των αγωνιστών του υποδοχέα CB1 μειώνουν το άγχος παρόμοια με τα αντικαταθλιπτικά. (131) (132) Τα κανναβινοειδή που περιέχουν THC μπορεί να μειώσουν το άγχος ή/και την κατάθλιψη. (133) Ωστόσο, εξακολουθεί να τονίζεται ότι απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες σχετικά με τη χρήση των κανναβινοειδών στη θεραπεία ψυχικών διαταραχών. (103)

Τα προκλινικά στοιχεία αποδεικνύουν αδιαμφισβήτητα την αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης στη μείωση των αγχώδων συμπεριφορών που σχετίζονται με πολλαπλές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου της διαταραχής μετατραυματικού στρες (Post-traumatic stress disorder, PTSD), της διαταραχής κοινωνικού άγχους (Social Anxiety Disorder, SAD), της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (Obsessive-Compulsive Disorder, OCD), της διαταραχής πανικού (Panic Disorder, PD) και της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής (Generalized Anxiety Disorder, GAD), με αξιοσημείωτη έλλειψη αγχογονικών επιδράσεων. Οι αγχολυτικές δράσεις της κανναβιδιόλης φαίνεται να εξαρτώνται από τους μοριακούς στόχους CB1Rs και 5-HT1ARs σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου, ωστόσο, η διερεύνηση των πρόσθετων δράσεων των υποδοχέων μπορεί να αποκαλύψει περαιτέρω μηχανισμούς. Τα πειραματικά ευρήματα στον άνθρωπο υποστηρίζουν τα προκλινικά ευρήματα και αποδεικνύουν, επίσης, την έλλειψη αγχογονικών επιδράσεων, ελάχιστες ηρεμιστικές επιδράσεις καθώς και εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας. Τα τρέχοντα προκλινικά και ανθρώπινα ευρήματα αφορούν τη χορήγηση οξείας δόσης κανναβιδιόλης σε υγιή άτομα, επομένως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί εάν η χρόνια δοσολογία της κανναβιδιόλης έχει τα ίδια αποτελέσματα σε σχετικούς κλινικούς πληθυσμούς. (94)

Επίσης, έχει παρουσιαστεί να έχει αγχολυτικές επιδράσεις, μέσω μειωμένης εγκεφαλικής ροής αίματος στις περιοχές του εγκεφάλου που επεξεργάζονται το άγχος, οδηγώντας στη μείωση του. Παράλληλα, μείωσε τα συμπτώματα των ασθενών με κοινωνικά αγχώδη διαταραχή και φόβο διαταραχής ομιλίας. (95) (96)

4.7. Επίδραση των κανναβινοειδών στην ναυτία και τον εμετό που προκαλείται από τις χημειοθεραπείες

Δεδομένου ότι οι υποδοχείς των κανναβινοειδών CB1 και CB2 εντοπίζονται στους εντερικούς νευρώνες, τα κανναβινοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία γαστρεντερικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένου της ναυτίας, του εμετού, του σπλαχνικού (κολικού) πόνου και της φλεγμονής του εντέρου. Τα κανναβινοειδή έχουν αποδειχθεί να είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της ναυτίας και του εμετού που προκαλείται από χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα της επίμονης ναυτίας και εμετού, που δεν

ανταποκρίνονται στην τυπική φαρμακολογική θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών, κυρίως αυτών που περιέχουν THC, στη θεραπεία της ναυτίας και του εμετού, που προκαλούνται από χημειοθεραπεία είναι τέσσερις φορές υψηλότερη από αυτή του εικονικού φαρμάκου. (98) (99) (100) (101) Όταν χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις, τα κανναβινοειδή παρουσιάζουν χαμηλή τοξικότητα και σπάνια αλληλεπιδρούν με αντικαρκινικά φάρμακα, επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμετού που προκαλούνται κυτταροστατικά σε ασθενείς με καρκίνο (102). Οι ψυχοδραστικές επιδράσεις των κανναβινοειδών ενισχύουν την αντιεμετική δράση και τη ναυτία. Οι νεαροί ασθενείς με καρκίνο χρησιμοποιούν συχνά κανναβινοειδή, τονίζοντας την αποτελεσματικότητά τους και τη φυσική τους προέλευση. Σε σύγκριση με τα κανναβινοειδή, τα παραδοσιακά αντιεμετικά φάρμακα, αναστέλλουν την ναυτία και τον εμετό, αλλά δεν αυξάνουν την όρεξη. (103)

4.8. Επίδραση των κανναβινοειδών στην ανορεξία και στην καχεξία

Πολλοί ασθενείς με καρκίνο και ασθενείς που λαμβάνουν ανακουφιστική φροντίδα υποφέρουν από ανορεξία, απώλεια βάρους και καχεξία. Η ανορεξία οδηγεί συχνά σε καχεξία και απώλεια μυϊκής μάζας (σαρκοπενία). Η καχεξία προκαλείται από την χρόνια φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού στην παρουσία του καρκίνου. Τα κανναβινοειδή δρουν στους υποδοχείς που είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση της όρεξης, οι οποίοι βρίσκονται στον υποθάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα. Τα φυτοκανναβινοειδή επηρεάζουν τη δραστηριότητα των κυτοκινών που είναι υπεύθυνες για τη σηματοδότηση και τη ρύθμιση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος. (103)

Το ιδανικό φάρμακο θα πρέπει να αναστέλλει τη μυϊκή απώλεια. Η δροναβινόλη (ένα συνθετικό της Δ9-τετραϋδροκανναβινόλης) και η THC αύξησαν την όρεξη σε ασθενείς με AIDS (104), με τη δροναβινόλη να είναι λιγότερο δραστική σε σχέση με την οξική μεγεστρόλη, ένα παράγωγο της προγεστερόνης. Επιπλέον, η προσθήκη δροναβινόλης σε οξική μεγεστρόλη δεν οδήγησε σε αύξηση της όρεξης και του σωματικού βάρους. (105) Μια μελέτη που διεξήχθη στο Ισραήλ σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν ανακουφιστική φροντίδα και κάπνιζαν μαριχουάνα έδειξε ότι η απώλεια βάρους μειώθηκε μέσα σε μια περίοδο 8 εβδομάδων και η θεραπεία είχε θετικό αντίκτυπο σε άλλα συμπτώματα. (106) Σε δόση 2,5mg, η δροναβινόλη μπορεί να είναι ελάχιστα ανεκτή λόγω των ψυχοδραστικών της επιδράσεων. Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα με αποτέλεσμα διαφορές στην απορρόφηση, δυσκολίες ως προς την τιτλοδότηση και τον καθορισμό της κατάλληλης

δόσης. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με THC ανέφεραν βελτίωση και βελτιωμένη χημειοαισθητηριακή αντίληψη (βελτιωμένη γεύση του φαγητού). Η όρεξη πριν από τα γεύματα και το ληφθέν ποσοστό πρωτεΐνης αυξήθηκαν σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. (107) Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δεν υποδεικνύουν με σαφήνεια εάν είναι πιο αποτελεσματικό να χρησιμοποιηθεί ένας συνδυασμός THC και CBD ή μόνο THC. Η επιθυμία για κατανάλωση τροφής εμφανίζεται περίπου 90 λεπτά μετά την εισπνοή εξατμισμένης THC. Η αυξημένη όρεξη ήταν η πρώτη επίδραση των κανναβινοειδών που επιβεβαιώθηκε από την FDA. (103)

4.9. Επίδραση των κανναβινοειδών και οπιοειδών στο χρόνιο και νευροπαθητικό πόνο

Ο χρόνιος πόνος είναι ένας από τους κύριους λόγους για τη χρήση κανναβινοειδών, ειδικά σε ασθενείς στους οποίους οι άλλες μέθοδοι φαρμακολογικής θεραπείας έχουν αποτύχει. Οι υποδοχείς CB1 και CB2 εμπλέκονται στον παθομηχανισμό του πόνου, αν και ο ρόλος τους είναι διαφορετικός. Τα κανναβινοειδή δρουν στους υποδοχείς TRPV1 (βαλλινοειδών). Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική ανακούφιση και βελτίωση κατά τη χρήση κανναβινοειδών, ενώ σε άλλους δεν υπάρχουν επιδράσεις ή ο πόνος αυξάνεται παράδοξα, παρόμοια με την υπεραλγησία μετά τη χρήση οπιοειδών. Η έλλειψη αποτελεσματικότητας των οπιοειδών δεν σημαίνει ότι τα κανναβινοειδή δεν είναι αποτελεσματικά. Η THC μπορεί να αυξήσει την έκκριση ενδογενών οπιοειδών (δινורφίνες). Τα κανναβινοειδή μπορεί να είναι αποτελεσματικά σε διάφορους τύπους πόνου, συμπεριλαμβανομένων του πόνου των μυών, του προσώπου, των οστών και των αρθρώσεων, την ινομυαλγία, το σπλαχνικό και νευροπαθητικό (περιφερικό και κεντρικό) πόνο καθώς και τις ημικρανίες. (108) Τα κανναβινοειδή μπορούν να υποστηρίξουν τη διαχείριση του πόνου και να καταστεί δυνατή η μείωση των δόσεων των οπιοειδών, την αποκατάσταση της αποτελεσματικότητάς τους, την καθυστέρηση της ανάπτυξης ανοχής στην αναλγησία, τη μείωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη μείωση της δόσης, την εναλλαγή ή την απόσυρση των οπιοειδών. (109) Ένας συνδυασμός THC και CBD είναι αποτελεσματικός. Τα κανναβινοειδή μειώνουν την ένταση του πόνου μέσω της άμεσης αναλγητικής και αντιφλεγμονώδους δράσης τους καθώς και της επίδρασης τους στη διαδικασία της απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών και ενδογενών οπιοειδών. (110) Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ρυθμίζει τη σηματοδότηση του πόνου στο νευρικό σύστημα και απελευθερώνει ενδοκανναβινοειδή ως απόκριση σε

δυσάρεστες αισθητηριακές και συναισθηματικές αισθήσεις, μειώνοντας την ευαισθησία στον πόνο. Τα ενδοκανναβινοειδή καταστέλλουν επίσης τα φαινόμενα ευαισθητοποίησης και αλλοδυνίας, αναστέλλουν τη μετάδοση των σημάτων του πόνου. Η ανεπάρκεια ενδοκανναβινοειδών μπορεί να είναι η αιτία του πόνου στην ινομυαλγία και τις ημικρανίες. (103)

Τα κανναβινοειδή παρουσιάζουν μέτρια αναλγητική δράση σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο, ασθενέστερη από αυτή των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (TCA), αλλά ισχυρότερη από αυτή των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και της γκαμπαπεντίνης. (111) (112) Ο συνδυασμός τυποποιημένου εκχυλίσματος CBD και THC σε μορφή αερολύματος ήταν αποτελεσματικός σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας καθώς και σε νευροπάθειες ανθεκτικές σε αναλγητικά. Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έδειξε ότι το κάπνισμα μικρών ποσοτήτων μαριουάνας (που περιείχε 9% THC σε δόση έως 2 mg, κάτω από το όριο της ψυχοδραστικότητας) παρείχε αποτελεσματική αναλγησία. (113) Σύμφωνα με το Canadian Pain Society, τα κανναβινοειδή αποτελούν τη θεραπεία τρίτης γραμμής στη διαχείριση του πόνου, μετά τα γκαμπαπεντινοειδή, τους SSRIs και των TCAs, τα οποία αποτελούν τα αναλγητικά πρώτης γραμμής και τα οπιοειδή αναλγητικά εκτός από τη μεθαδόνη, τα οποία αποτελούν τα αναλγητικά της δεύτερης γραμμής. Οι προβλεπόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν υπνηλία, ζάλη, ξηροστομία, ναυτία, ευφορία και κόπωση. (114) Σύμφωνα με συστάσεις σχετικά με τη φαρμακοθεραπεία του πόνου σε ασθενείς με καρκίνο που αναπτύχθηκαν από Πολωνούς ειδικούς, τα κανναβινοειδή αποτελούν τη θεραπεία τέταρτης γραμμής, ως συμπληρωματική θεραπεία, δίπλα στους ανταγωνιστές NMDA και τα κορτικοστεροειδή. (115)

Οι ευεργετικές επιδράσεις των κανναβινοειδών σε σχέση με τον πόνο, την κατάθλιψη, την κόπωση και την ακράτεια ούρων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με σκλήρυνση κατά πλάκας. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χορήγηση εισπνεόμενων κανναβινοειδών μείωσε την ένταση του πόνου και τη σπαστικότητα. Τα αποτελέσματα της θεραπείας, δηλαδή η μειωμένη ένταση του πόνου και η βελτίωση της ποιότητας του ύπνου, ήταν ελαφρώς καλύτερα από ότι στην περίπτωση των τυπικών φαρμάκων. Σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 167 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, αποδείχθηκε ότι το nabiximol σε μορφή σπρέι (ένα εκχύλισμα που περιέχει 2,7 mg THC και 2,5 mg CBD) μείωσαν την ένταση της σπαστικότητας του πόνου και βελτίωσαν την ικανότητα των ασθενών να ελέγχουν την ακράτεια για 434 ημέρες, χωρίς την ανάγκη αύξησης της δόσης του φαρμάκου. (116) Όταν το nabiximol εφαρμόστηκε στον στοματικό βλεννογόνο σε ασθενείς με καρκίνο που υποφέρουν από πόνο ανθεκτικό στα οπιοειδή, το φάρμακο ήταν

αποτελεσματικό και ασφαλές και τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε χαμηλές και μέτριες δόσεις. (117) Ωστόσο, τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης και της μετα-ανάλυσης υποδηλώνουν ότι η προσθήκη των οπιοειδών σε ασθενείς με καρκίνο δεν οδηγεί σε μείωση της έντασης του πόνου. (118) Συνοπτικά, τα κανναβινοειδή παρέχουν τα ακόλουθα αποτελέσματα στη θεραπεία του πόνου:

- Η κανναβιδιόλη παρατείνει τις επιδράσεις της THC και μετριάζει τις παρενέργειες της
- Η εξάτμιση της THC παρέχει γρήγορη, δοσοεξαρτώμενη και ακριβής δοσολογία. (119)
- Προϊόντα πλούσια σε THC και CBD μπορεί να προκαλέσουν κνησμό, φλεγμονή και ερεθισμό του δέρματος.
- Η αναλγητική ισχύς των 10 mg THC είναι ίση με την ισχύ των 60 mg κωδεΐνης. (120)
- Σε πειραματικές μελέτες σε ζώα, η CBD αποτρέπει τον νευροπαθητικό πόνο που προκαλείται από χημειοθεραπεία. (121)
- Τα κανναβινοειδή ενισχύουν την αναλγητική δράση ορισμένων οπιοειδών. (122)

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κανναβινοειδών και οπιοειδών, υπάρχει πιθανότητα συνέργιας στην αναλγητική δράση (η χρήση δύο ή περισσότερων φαρμάκων παρέχει ισχυρότερο αποτέλεσμα από ότι θα προέκυπτε από μια απλή άθροιση της αναλγητικής δράσης και των δύο φαρμάκων), η οποία έχει αποδειχθεί για τον συνδυασμό μορφίνης και οξυκωδόνης. (123) Η THC παρέχει 2-4 και 4 φορές μεγαλύτερη αναλγητική δράση από τη μορφίνη και τη μεθαδόνη, αντίστοιχα. (124) Ο συνδυασμός κανναβινοειδών με οπιοειδή καθιστά δυνατή τη μείωση της δόσης των οπιοειδών, η οποία δευτερευόντως μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών. Μερικές φορές καθίσταται δυνατή η διακοπή του οπιοειδούς. (103)

2^ο ΜΕΡΟΣ- ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. Σκοπός της παρούσας μελέτης

Το ενδιαφέρον για τη χρήση των κανναβινοειδών στο κλινικό περιβάλλον αυξάνεται σταδιακά, ιδιαίτερα σε ασθενείς όπου οι περισσότερες συμβατικές θεραπείες έχουν αποτύχει. Έχουν αναφερθεί ότι τα κανναβινοειδή προσφέρουν αντιληπτά οφέλη σε ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων, αλλά το κύριο ενδιαφέρον επί του παρόντος επικεντρώνεται στη διαχείριση του πόνου και στην ανακούφιση δευτερογενών συμπτωμάτων, κυρίως στους ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο καρκίνου και σε ασθενείς με νευρολογική νόσο. (10)

Στην παρούσα μελέτη δίνεται ενδιαφέρον στην κανναβιδιόλη, ένα φυτοκανναβινοειδές συστατικό του φυτού *Cannabis sativa* που δεν έχει τις ψυχοδραστικές επιδράσεις της THC. Μέσα από διάφορες μελέτες, θα αξιολογηθεί η χρησιμότητα του συστατικού κανναβιδιόλης στην ανακουφιστική φροντίδα, και κατ' επέκταση στη διαχείριση των συμπτωμάτων ογκολογικών ασθενών.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να προσδιοριστεί η επίδραση της κανναβιδιόλης στα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων του πόνου, της ναυτίας και του εμετού, της διαταραχής του ύπνου, του άγχους και της κατάθλιψη, της ανορεξίας και της καχεξίας σε ασθενείς με καρκίνο.

7.1. Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις πλατφόρμες “Pubmed”, “Scopus”, “Cochrane” και Elsevier με τις λέξεις κλειδιά «cannabis in palliative care of cancer patients», «cannabidiol in palliative care of cancer patients», «cannabis in oncology palliative care», «cannabinoids in palliative care in oncology», «cannabidiol», «CBD and cancer oncology», «cannabidiol in palliative care», «oncology symptomatic relief by CBD» «oncologic patient support», «cannabidiol and cancer pain», «cannabidiol in cancer neuropathic pain induced by chemotherapy», «cancer, nausea, dizziness and cbd», στις οποίες εντοπίστηκαν 1020 αποτελέσματα. Από τη βάση δεδομένων Pubmed, εντοπίστηκαν 448 αποτελέσματα, από το Scopus 324, από το Cochrane 223 και από το Elsevier 25 αποτελέσματα. Απομακρύνοντας τα διπλότυπα άρθρα (n=504), οι μελέτες περιορίστηκαν στις 516. Επιλέγοντας μόνο τις κλινικές δοκιμές που έχουν εφαρμοστεί σε ογκολογικούς ασθενείς με χορήγηση κανναβιδιόλης, οι μελέτες περιορίστηκαν στις 9. Επομένως, 9 μελέτες χρησιμοποιήθηκαν για την παρούσα διπλωματική εργασία (Γράφημα 1.)

Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού

Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν για κάθε μελέτη έπρεπε να πληρούν κάποια κριτήρια, τα οποία διέφεραν μεταξύ των διαφόρων μελετών. Το βασικό κριτήριο για όλες τις μελέτες είναι να είναι ογκολογικοί ασθενείς, οι οποίοι θα έπρεπε να είναι ηλικίας ≥ 18 ετών. Ανάλογα με το τι εξετάζαν σε κάθε μελέτη διέφεραν τα κριτήρια επιλεξιμότητας, για παράδειγμα σε ασθενείς που εξετάζαν τη ναυτία και τον εμετό που προέρχεται από χημειοθεραπεία, οι συμμετέχοντες θα έπρεπε να εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα.

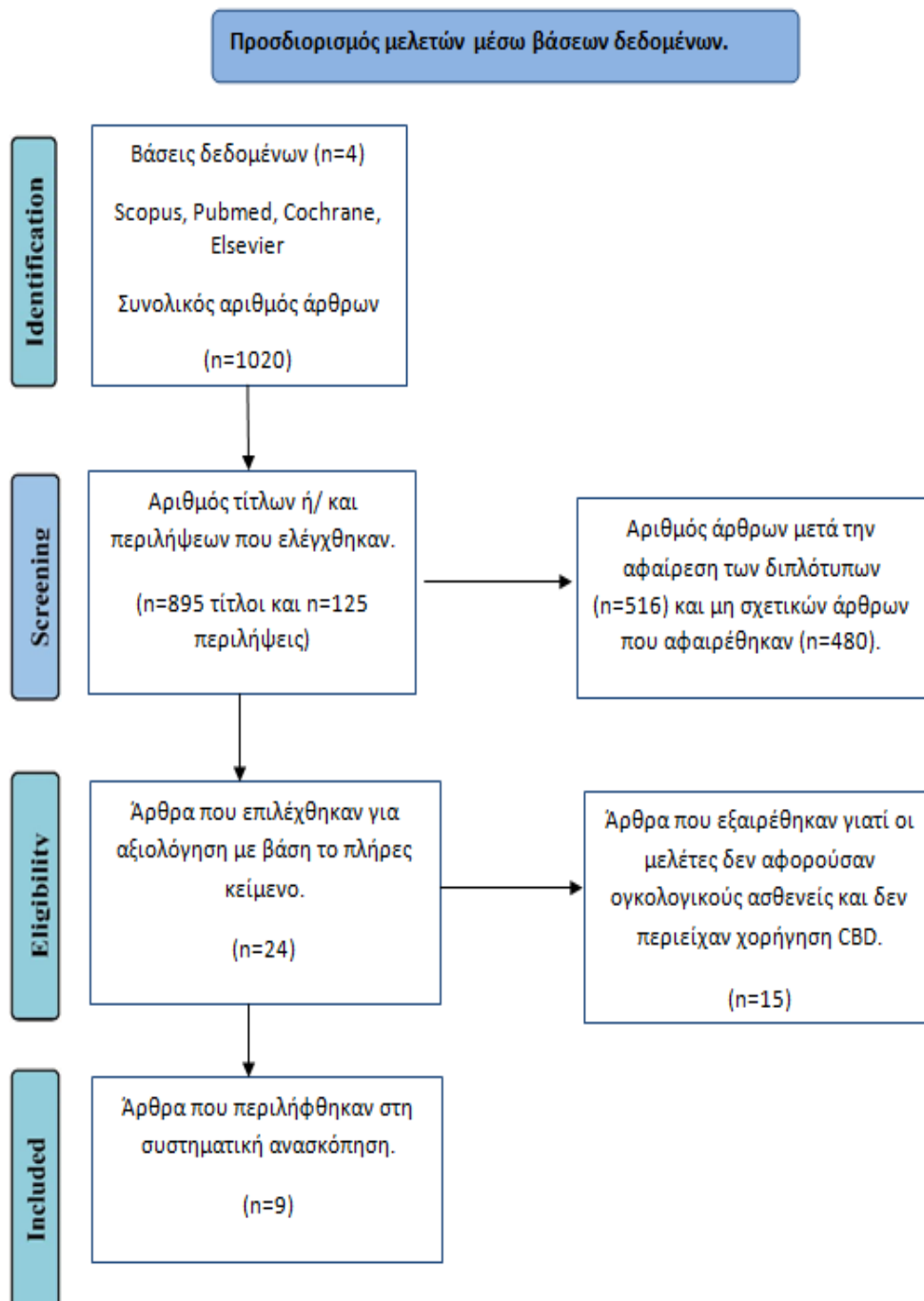
Τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού είναι οι ασθενείς να μην υποφέρουν από ισχαιμική καρδιοπάθεια ή κάποια καρδιαγγειακή διαταραχή, επιληψία, σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ή από κάποια ψυχιατρική διαταραχή. Οι επιλέξιμοι ασθενείς θα πρέπει να μην είναι χρήστες κάνναβης. Οι γυναίκες να μην είναι έγκυες ή θηλάζουσες και να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι άντρες θα πρέπει να συναινέσουν ότι δε θα γίνει προσπάθεια τεκνοποίησης καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και θα χρησιμοποιείται επαρκή αντισύλληψη.

Τα άρθρα τα οποία συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία αφορούσαν κλινικές μελέτες χορήγησης κάνναβης, κανναβινοειδών, THC και CBD σε ογκολογικούς ασθενείς με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής τους, μέσω της επίδρασης τους σε συμπτώματα που προκαλούνται από τον καρκίνο, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν από το 2002 έως το 2021.

Η αξιολόγηση των μελετών οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση αξιολογήθηκαν σε σύγκριση με τη μεθοδολογική τους επάρκεια και αξιοπιστία με το εργαλείο PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses), το οποίο έχει αναπτυχθεί για την αξιολόγηση των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων. Το PRISMA αποτελείται από μια λίστα ελέγχου 27 στοιχείων, τα οποία χωρίζονται στις ακόλουθες κατηγορίες: τίτλος, περίληψη, εισαγωγή, μέθοδοι, αποτελέσματα, συζήτηση και χρηματοδότηση. Υποστηρίζεις, επίσης, τη χρήση ενός διαγράμματος ροής. Στόχος του PRISMA είναι η αύξηση της διαφάνειας και η βελτίωση της αναφοράς συστηματικών αναλύσεων και μετα-αναλύσεων. Επιπλέον, είναι χρήσιμο κατά την αξιολόγηση δημοσιευμένων συστηματικών ανασκοπήσεων. (134)

Όλες οι κλινικές μελέτες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση κατατάχθηκαν στην κατηγορία B, που σημαίνει ότι πληρούν μερικώς τα υιοθετούμενα κριτήρια, παρουσιάζοντας ενός μετρίου βαθμού μεροληψίας.

7.1. Διάγραμμα ροής



Γράφημα 1 Flow diagram Ανασκόπησης

7.2. Αποτελέσματα μελετών

Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας πειραματικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν συνθετικά ή φυτικά κανναβινοειδή, ή φυτική κάνναβη σε κάθε μορφή εφαρμογής και δόσης, 7 από τις οποίες ήταν τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια των μελετών ποίκιλλε από 5 ημέρες έως 2 χρόνια, καθώς και ο τύπος του κανναβινοειδούς που χορηγήθηκε στους ασθενείς.

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τη Zylla et.al το 2020 εξετάστηκαν 148 ασθενείς, από τους οποίους 84 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για να συμμετάσχουν, ωστόσο μόνο 30 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε απουσία εικονικού φαρμάκου, επομένως υπήρχε μειωμένη μεροληψία απόκρισης της κάνναβης. Από τους 30 ασθενείς που ξεκίνησαν την μελέτη, αναλύθηκαν 18 καθώς υπήρξε πρόωρος θάνατος ασθενών (n=2), απόσυρση ασθενών (n=3) και κακή συμμόρφωση (n=7). Οι ασθενείς είχαν την δυνατότητα να λάβουν ιατρική κάνναβη σε διαφορετικές αναλογίες και σε διαφορετικές οδούς χορήγησης. Μετά τις 30 ημέρες, το 63% των ασθενών επέλεξε υψηλή αναλογία THC/CBD, το 30% ίση αναλογία THC/CBD, ενώ μόλις το 7% επέλεξε υψηλή αναλογία CBD/THC. Επίσης, η κύρια προτιμώμενη οδός χορήγησης ήταν τα εισπνεόμενα (35%), μετά τα χάπια (26%), τα υγρά(25%) και τέλος η τοπική κάνναβη(14%). Οι ασθενείς ανέφεραν ότι σε μια κλίμακα 1-7 (1=καμία αρνητική επίδραση, 7=μεγάλη αντιμετώπιση αρνητικών επιπτώσεων) η ιατρική κάνναβη είχε αρνητικό αντίκτυπο με μέσο όρο 2,8, με 2 από αυτούς να τη βαθμολογούν με 7. Τα δεδομένα δεν έδειξαν βελτίωση πόνου στους ασθενείς, ωστόσο στο κλείσιμο της μελέτης οι ασθενείς ανέφεραν υψηλό βαθμό γενικού οφέλους της κάνναβης. (135)

Η κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε από τους Johnson et.al έλαβε μέρος σε 22 κέντρα, 21 από τα οποία βρίσκονταν στο Ηνωμένο Βασίλειο και 1 από αυτά στο Βέλγιο. Από τους 177 που συμμετείχαν αρχικά, οι 43 κρίθηκαν κατάλληλοι. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, στην οποία 13 ασθενείς έλαβαν σπρέι THC/CBD, 11 ασθενείς έλαβαν THC και 19 εικονικό φάρμακο. Στη συνέχεια, 39 ασθενείς έλαβαν σπρέι THC/CBD και 4 ασθενείς σπρέι THC. Μόνο 1 συνέχισε να λαμβάνει θεραπεία με κάνναβη μετά το τέλος της μελέτης. Κύριος στόχος της κλινική δοκιμής ήταν ο έλεγχος του πόνου. Πιο συχνός τύπος πόνου ήταν ο μεικτός, ο οποίος αναφερόταν στους περισσότερους από τους μισούς ασθενείς, ακολουθούμενο από το νευροπαθητικό πόνο (37% των ασθενών) και πόνο στα οστά (28%). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα αναλγητική φαρμακευτική αγωγή, η οποία ήταν είτε παρακεταμόλη,

δικλοφενάκη είτε ήταν διάφορα οπιοειδή. Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκε με την απάντηση ερωτηματολογίων: τη Σύντομη Φόρμα Καταγραφής Πόνου (BPI-SF) και το EORTC QLQ-C30 με ταυτόχρονη αξιολόγηση από κλινικούς. Το BPI-SF εμφάνισε μείωση, υποδηλώνοντας βελτίωση του πόνου, ενώ οι ασθενείς ανέφεραν ότι ο πόνος τους δεν ήταν ο βέλτιστος. Από το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 δεν υπήρχε διακριτή κατάσταση, παρά μόνο επιδείνωση στη φυσική λειτουργία. Από του EORTC QLQ C-30, όσον αφορά της ανεπιθύμητες ενέργειες, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στον τομέα της αϋπνίας (μείωση 26%), του πόνου (μείωση 24%) και της κόπωσης από την αρχή έως την 5^η εβδομάδα. Αντίθετα, επιδεινώθηκε η ναυτία και ο εμετός (46%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για το σπρέι THC/CBD ήταν ζάλη, ναυτία, εμετός, ξηροστομία, υπνηλία και σύγχυση, ενώ για το THC ήταν ζάλη, πονοκέφαλος και επεισόδιο διαταραχής μνήμης. Το 51% των ασθενών που έλαβαν THC/CBD εμφάνισαν τουλάχιστον μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, με μόνο το 8% να σχετίζεται με την κάνναβη. Αντίθετα, το 25% των ασθενών που έλαβαν THC εμφάνισε τουλάχιστον μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Από την αρχή μέχρι το τέλος της μελέτης 19 ασθενείς πέθαναν, με κανέναν από τους θανάτους να μη σχετίζεται με τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στον πόνο και στην αϋπνία, ωστόσο παρατηρήθηκε επιδείνωση στη φυσική λειτουργία, η οποία δεν προσδιορίστηκε αν οφείλεται στην εξέλιξη της νόσου, τα συνοδό φάρμακα ή την φαρμακευτική αγωγή. Το γεγονός ότι μικρό μόνο ποσοστό αποσύρθηκε λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, υποδηλώνει ότι το φάρμακο παρείχε κλινικά σημαντικό όφελος. Επομένως, το σπρέι THC/CBD είναι ανεκτό και ωφέλιμο για έως και 5 εβδομάδες έκθεσης. (136)

Ο Portenoy et.al πραγματοποίησαν μια τυχαίοποιημένη, διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή με σκοπό την αναλγητική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια 3 δόσεων nabiximols. Η αποτελεσματικότητα ελέγχθηκε μέσω καθημερινή κλήσης καταγραφής (IVRS), στην οποία οι ασθενείς βαθμολογούσαν τον καθημερινό πόνο σε μια αριθμητική κλίμακα (NRS) από 0-10. Παράλληλα, συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο για τον πόνο BPI-SF, το EORT QLQ-C30, ένα ερωτηματολόγιο για τη δυσκοιλιότητα (PAC-QoL), ένα ερωτηματολόγιο για την κατάθλιψη (MADRS) και ένα ερωτηματολόγιο για την εντύπωση αλλαγής της ποιότητας ζωής (PGIC), παράλληλα ανέφεραν τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη χρήση φαρμάκων σε κλινικούς γιατρούς. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 3 φάσεις. Στην πρώτη φάση, οι επιλέξιμοι ασθενείς ξεκίνησαν μια περίοδο καταλληλότητας 5-14 ημερών. Μια δεύτερη φάση τιτλοδότησης και θεραπείας, στην οποία υπήρξε 1

εβδομάδα τυφλής δόσης και 4 εβδομάδες σταθερής δόσης. Στην εβδομάδα αυτή υπήρχαν 3 ομάδες δόσεων, τη χαμηλή δόση (1 έως 4 ψεκασμούς/ ημέρα), τη μεσαία δόση (6 έως 10 ψεκασμούς/ημέρα) και την υψηλή δόση (11 έως 16 ψεκασμούς/ημέρα). Εξετάστηκαν 503 ασθενείς σε διάστημα 24 μηνών σε 84 κέντρα μελέτης στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη, τη Λατινική Αμερική και τη Νότια Αφρική. Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 360 ασθενείς και 97 διέκοψαν πριν την ολοκλήρωση της μελέτης. Τη μελέτη ολοκλήρωσαν 263 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 71, 67 και 59 ασθενών σε ομάδες χαμηλής, μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα και 66 ασθενείς σε εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι βελτίωση στον πόνο υπήρχε μόνο στη χαμηλή δόση nabiximol, ενώ ο συνδυασμός χαμηλής και μεσαίας δόσης έδειξε βελτίωση στον ύπνο. Τα αποτελέσματα από τα ερωτηματολόγια BPI-SF, PGIC, PAC-QoL, MADRS, δεν έδειξαν αξιοσημείωτη διαφορά, ωστόσο στο EORTC QLQ-C30 έδειξε επιδείνωση στη γνωστική λειτουργία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν δοσοεξαρτώμενες, στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρχε στην υψηλή δόση σε σύγκριση με το εικονικό, ενώ στη χαμηλή και μεσαία δόση ήταν παρόμοια με το εικονικό. Η διακοπή της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη στην υψηλότερη δόση (27,8%), έπειτα στο εικονικό (17,6%), στη μεσαία δόση (17,2%) και χαμηλότερη στη χαμηλή δόση (14,3%). Ωστόσο, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στη χαμηλή δόση. Στο εικονικό φάρμακο πέθανε το 17,6%, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν nabiximol το ποσοστό ήταν 20,9%. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το nabiximol σε χαμηλές δόσεις έδειξε σημαντικά αναλγητικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία, ενώ η υψηλή δόση δεν ήταν ούτε ωφέλιμη ούτε καλά ανεκτή. (137)

Σε κλινική δοκιμή 3 φάσεων, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο πραγματοποιήθηκε από τον Lichtman et.al σε 113 κέντρα στο Βέλγιο, τη Βουλγαρία, τη Τσέχικη Δημοκρατία, την Εσθονία, τη Γερμανία, την Ουγγαρία, τη Λετονία, τη Λιθουανία, την Πολωνία, τη Ρουμανία, το Ηνωμένο Βασίλειο και την ΗΠΑ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε πριν από τη χορήγηση, μετά από 3 εβδομάδες και μετά από 5 εβδομάδες στο πρωτεύον τελικό σημείο που ήταν η μέση βαθμολογία NRS πόνου και στα δευτερεύοντα τελικά σημεία, στη μέση βαθμολογία χειρότερου πόνου NRS, στη βαθμολογία NRS διαταραχής ύπνου και στα ερωτηματολόγια SGIC, ερωτηματολόγιο ικανοποίησης ασθενών (PSQ), PGIC και η βαθμολογία NRS δυσκοιλιότητας. Αρχικά, εξετάστηκαν 542 ασθενείς, από τους οποίους 397 ήταν επιλέξιμοι, πληρούσαν τα κριτήρια και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην ομάδα των nabiximol εισήχθηκαν 199 ασθενείς,

από τους οποίους αποσύρθηκαν 58(29,1%), Οι ασθενείς που αποσύρθηκαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 40(20,1%), που απέσυραν τη συγκατάθεση τους 15(7,5%) και 27 ασθενείς πέθαναν. Επομένως, ο αριθμός ασθενών που ολοκλήρωσε τη θεραπεία με nabiximol ήταν 141 ασθενείς. Στη δεύτερη ομάδα, εισήχθησαν 198 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, από τους οποίους αποσύρθηκαν 48(24,2%). Οι ασθενείς που αποσύρθηκαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 35(17,7%), που απέσυραν τη συγκατάθεση τους 11(5,6%) και πέθαναν 27 ασθενείς. Επομένως, οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία ήταν 150. Στις δύο ομάδες τα δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισορροπημένα. Στην πρώτη εβδομάδα της μελέτης ο μέσος αριθμός ψεκασμών ανά ημέρα nabiximol και εικονικού ήταν σχεδόν ίδιος (3,7 για nabiximol και 3,8 για εικονικό), τις επόμενες 4 εβδομάδες οι ασθενείς που έλαβαν nabiximol είχαν κατά μέσο όρο ένα ψεκασμό μικρότερο από τον εικονικό (6,4 ψεκασμοί για nabiximol έναντι 7,3 για εικονικό). Στο πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας υπήρχε μια βελτίωση υπέρ του nabiximol, ενώ στα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν διέφερε μεταξύ του nabiximol και του εικονικού. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν και στις δύο ομάδες, στην ομάδα του nabiximol σε ποσοστό 72,4% των ασθενών και στην ομάδα του εικονικού σε ποσοστό 65,7%. Οι θάνατοι κατά τη διάρκεια της μελέτης δε σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι στους ασθενείς από την ΗΠΑ υπήρχε τόσο βελτίωση πόνου όσο και βελτίωση στα δευτερεύοντα σημεία, ενώ στις υπόλοιπες περιοχές αυτό δεν συνέβη. (138)

Η κλινική δοκιμή του Schleider περιείχε τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, απουσία εικονικού φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα ελέγχθηκε μετά από τον 1^ο μήνα χορήγησης και μετά τον 6^ο μήνα, μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης, στην οποία οι ασθενείς αξιολόγησαν τις αλλαγές. Για την ανάλυση της ασφάλειας αξιολογήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, για την ανάλυση της αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν τη γενική επίδραση, την επιτυχία στη θεραπεία με αριθμητική κλίμακα πόνου και την ποιότητα ζωής με κλίμακα Likert. Από τους 3845 ασθενείς που έλαβαν άδεια χρήσης, 3619 ξεκίνησαν τη θεραπεία. Υπήρχαν τέσσερις κατηγορίες κάνναβης: 1) πλούσια σε THC(22-28%) και φτωχό σε CBD(<0,5%), το οποίο έλαβε 91,8% των ασθενών, 2) πλούσια σε THC χωρίς CBD, την οποία κατανάλωσε το 60,5% των ασθενών, 3) ίσες συγκεντρώσεις THC/CBD(~15%), την οποία έλαβε το 23,2% των ασθενών και 4) πλούσιο σε CBD(~20%) και φτωχό σε THC(<1%), το οποίο κατανάλωσε το 32,4% των ασθενών. Το 72,1% των ασθενών έλαβαν περισσότερες από μία κατηγορίες κάνναβης. Τα αποτελέσματα μετά την παρακολούθηση του πρώτου μήνα

έδειξαν ότι από τους 3619 που ξεκίνησαν τη θεραπεία, 244(6,7%) ασθενείς πέθαναν, 392(10,8%) ασθενείς διέκοψαν και 10(0,4%) άλλαξαν προμηθευτή. Επομένως, 2968 συνέχισαν τη θεραπεία από τους οποίους 1380(66,3%) ανέφεραν σημαντική βελτίωση, 407(19,5%) ανέφεραν μέτρια βελτίωση και 172(8,3%) ανέφεραν καμία βελτίωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ζάλη(0,6%), ο βήχας λόγω καπνίσματος(0,6%), η κόπωση (0,3%), η ναυτία (0,3%), η σύγχυση και ο αποπροσανατολισμός (0,3%). Η παρακολούθηση τον 6^ο μήνα έδειξε ότι από τους 2968 που συνέχισαν τη θεραπεία, οι 658(22,1%) πεθαναν, οι 290(9,8%) διέκοψαν τη θεραπεία και οι 23(0,8%) άλλαξαν προμηθευτή. Από τους 1997 που συνέχισαν, οι 1211(50,8%) ανέφεραν σημαντική βελτίωση, 547(45,1%) ανέφεραν μέτρια ή ελαφριά βελτίωση και 49(4,0%) δεν ανέφεραν καμία βελτίωση. Οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση στα ακόλουθα συμπτώματα, ναυτία και εμετος (91,0%), διαταραχή ύπνου (87,5%), ανησυχία (87,5%), άγχος και κατάθλιψη (84,2%), κνησμός (82,1%) και πονοκέφαλος (81,4%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από 362 ασθενείς ήταν ζάλη (8%), ξηροστομία (7,3%), αυξημένη όρεξη (3,6%), υπνηλία (3,3%) και ψυχοδραστική επίδραση (2,8%). Τα συνολικά αποτελέσματα έδειξαν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών ανέφερε βελτίωση του πόνου και της ποιότητας ζωής. Κατέληξαν ότι η κάνναβη είναι καλά ανεκτή, αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή. (139)

Η κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε από τον Fallon et.al ήταν μια τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 2 μέρη. Η μελέτη έλαβε χώρα σε 65 κέντρα σε διάφορες χώρες και οι ασθενείς που επιλέχθηκαν ξεκίνησαν με μία μονή τυφλή δοκιμή 10 ημερών, ακολουθούμενη από 4 ημέρες θεραπείας στην τιτλοποιημένη δόση. Όσοι ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση τουλάχιστον 15% στη κλίμακα NRS του πόνου προχώρησαν στο μέρος β, μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, αυτοτιτλοδοτούμενη για 5 εβδομάδες. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε πριν τη χορήγηση, μετά από 3 εβδομάδες και μετά από 5 εβδομάδες. Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση βαθμολογία πόνου, ενώ δευτερεύον η μέση βαθμολογία NRS χειρότερου πόνου, η μέση βαθμολογία NRS δυσκοιλιότητας, η μέση βαθμολογία NRS διαταραχής ύπνου και η αξιολόγηση των ερωτηματολογίων SGIC, PSQ και PGIC. Από τους 508 ασθενείς που εξετάστηκαν, οι 406 ήταν επιλέξιμοι και έλαβαν Sativex (στοματοβλεννογόνο σπρέι) THC(27mg/mL):CBD(25mg/mL) για 2 εβδομάδες. Από τους 406 ασθενείς, οι 198(48,8%) αποσύρθηκαν, με πιο συχνούς λόγους την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και την απόσυρση συγκατάθεσης. Από τους 206 που

ολοκλήρωσαν τη μελέτη, δεδομένου ότι οι υπόλοιποι δεν έδειξαν βελτίωση 15%, 103 έλαβαν Sativex και 103 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που έλαβαν Sativex αποσύρθηκαν 25, πέθαναν 23 και 78 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ενώ από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό οι 15 αποσύρθηκαν, οι 9 πέθαναν και 88 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι στο πρωτεύον τελικό σημείο υπήρξε επιδείνωση και στις δύο ομάδες, ενώ δεν υπήρξε βελτίωση στο δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας. (140)

Ο Lynch και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, με σκοπό να κατανοήσουν την επίδραση του στοματοβλεννογόνου σπρέι Sativex σε 18 ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο που προκαλείται από χημειοθεραπεία. Αρχικός στόχος ήταν να εγγραφούν 20 ασθενείς, ωστόσο αυτό δεν κατέστη εφικτό. Το πρωτεύον σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης αξιολογήθηκε με τη μέτρηση του πόνου στην κλίμακα NRS, και το δευτερεύον σημείο αποτελεσματικότητας, μέσω απάντησης σε ερωτηματολόγιο για τη γενική ποιότητα ζωής (SF-36) και σε ερωτηματολόγιο για τον αισθητηριακό έλεγχο (QST). Οι 18 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, στη μία έλαβαν το φάρμακο και στο άλλο το εικονικό φάρμακο. Ξεκίνησαν με έναν ψεκασμό την ημέρα, αύξησαν τη δόση σε 2 ψεκασμούς και στη συνέχεια την αύξαναν μέχρι να είναι ανεκτές οι παρενέργειες και να υπάρχει βελτίωση. Διατήρησαν τη δόση σταθερή για 4 εβδομάδες. Η μέση ημερήσια δόση ήταν 8 ψεκασμούς ανά ημέρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν ήταν ζάλη, κόπωση, ξηροστομία και ναυτία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση του Sativex μείωσε τον πόνο, αλλά όχι τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας. (141)

Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Grimison et.al για αξιολόγηση του από του στόματος εκχυλίσματος κάνναβης (THC/CBD) για την πρόληψη της ναυτίας και του εμετού που προκαλείται από χημειοθεραπεία. Η κλινική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε την ημέρα 1 και 8 κάθε κύκλου και μεταξύ 30 και 42 ημερών μετά το τέλος της θεραπείας. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής πραγματοποιήθηκε με το FLIE και το AQOL-8D, αξιολόγηση ναυτίας και εμετού και αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μελέτη χωρίστηκε σε 3 κύκλους. Στον κύκλο Α, η μια ομάδα ασθενών έλαβε κάνναβη και η άλλη εικονικό φάρμακο. Στον κύκλο Β, η ομάδα που έλαβε κάνναβη στον κύκλο Α, έλαβε εικονικό και η άλλη έλαβε κάνναβη. Στον κύκλο Γ, και οι δύο ομάδες έλαβαν το προτιμώμενο φάρμακο. Από τους 81 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, οι 72 ασθενείς ολοκλήρωσαν τον κύκλο Α και Β. Εξήντα οκτώ

ασθενείς έδωσαν πλήρη δεδομένα για την ποιότητα ζωής. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του μέσου και μέγιστου αριθμού εμετών ανά ημέρα και του μέσου όρου και μέγιστου βαθμού ναυτίας. Το 31% των ασθενών είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με κανναβινοειδή και το 7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό. Μετά το κύκλο B, 60 από τους 72 ασθενείς (83%) προτίμησαν THC/CBD, ενώ 11 από τους 72 (15%) προτίμησαν το εικονικό. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η κάνναβη μείωσε τον εμετό και τη ναυτία, εμφάνισε μικρή αλλά όχι σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής και μικρές βελτιώσεις στη ψυχική υγεία και στον πόνο. (142)

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε από τον Strasser et.al., με σκοπό να γίνει κατανοητή η επίδραση καψουλών που περιείχαν THC/CBD, THC ή εικονικό στην αλλαγή της όρεξης και στην ποιότητα ζωής. Τη δοκιμή ξεκίνησαν 289 ασθενείς με καρκίνο, από τους οποίους επιλέχθηκαν οι 243 και τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα (n=28) έλαβε εικονικό φάρμακο, η δεύτερη ομάδα έλαβε κάψουλες THC/CBD (n=95) και η τρίτη ομάδα έλαβε κάψουλες THC (n=100). Την μελέτη ολοκλήρωσαν 33 ασθενείς από το εικονικό, 66 από τις κάψουλες THC/CBD και 65 από τη THC. Οι κάψουλες THC/CBD ήταν καλά ανεκτές, ωστόσο εμφάνισαν μεγαλύτερο αριθμό παρενεργειών σε σύγκριση με το εικονικό. Οι κάψουλες THC/CBD και οι κάψουλες THC βελτίωσαν την όρεξη και την ποιότητα ζωής στον ίδιο βαθμό που τη βελτίωσε και το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. (143)

Τα αποτελέσματα των μελετών συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα. (Πίνακας 2)

Πίνακας 2 Πειραματικές μελέτες για τη χρήση κανναβινοειδών σε ογκολογικούς ασθενείς.

Αναφορά	Είδος Μελέτης	Αριθμός Ασθενών	Χρονική Διάρκεια	Τύπος κανναβινοειδούς	Εικονικό Φάρμακο	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συμπέρασμα
Zylla (135)	Πιλοτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	30	3 μήνες	Ιατρική Κάνναβη Αναλογία THC/CBD Μέσος όρος: 34mg THC/17mg CBD	Απουσία	Ναυτία, άγχος, πονοκέφαλος, αίσθημα ζάλης, ανικανότητα συγκέντρωσης	Μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο του πόνου και να μειώσει τα οπιοειδή. Χρήση ιατρικής κάνναβης ασφαλής, χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Johnson (136)	Διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με εικονικό φάρμακο	177	39 ασθενείς με M.O. 25 ημέρες 4 ασθενείς με M.O.	39 ασθενείς στοματοβλεννογόνο σπρέι THC/CBD 4 ασθενείς στοματοβλεννογόνο σπρέι THC	Παρουσία	Σπρέι THC/CBD: ζάλη, ναυτία, εμετό, ξηροστομία, υπνηλία και σύγχυση Σπρέι THC: ζάλη, πονοκέφαλο,	Παραμένει ανεκτό και ωφέλιμο και σε ότι αφορά τον πόνο θα μπορούσε να προσφέρει ουσιαστικό όφελος.

			115 ημέρες			επεισόδιο διαταραχής μνήμης	
Porten oy (137)	Διπλή τυφλή, τυχαίοι μήνη κλινική δοκιμή, ελεγχόμεν η με εικονικό φάρμακο	360	35 ημέρες	Nabiximol (2,7mg THC/2,5 mg CBD) 71 ασθενείς χαμηλή δόση Nabiximol 67 ασθενείς μεσαία δόση Nabiximol 59 ασθενείς με υψηλή δόση Nabiximol	Παρουσία	Ναυτία, ζάλη, εμετός, υπνηλία, ανορεξία, ξηροστομία κ.α.	Η χρήση Nabiximol στις χαμηλότερες δόσεις αποδίδουν σημαντικά αναλγητικά αποτελέσματα . Ενώ, οι ασθενείς με χαμηλή και μεσαία δόση παρουσίασαν βελτίωση στον ύπνο.
Lichtm an (138)	Δοκιμή 3- φάσεων, Διπλή τυφλή, τυχαίοι ημένη, ελεγχόμεν η με εικονικό φάρμακο	397	35 ημέρες	Nabiximol (2,7mg THC/ 2,5 mg CBD)	Παρουσία	Εξέλιξη νεοπλάσματο ς, ναυτία, εμετός, μειωμένη όρεξη	Το φάρμακο Nabiximol δεν βελτίωσε τον πόνο, αλλά τη διαταραχή του ύπνου.
Schleid er (139)	Κλινική μελέτη	3619	6 μήνες-2 χρόνια	Τέσσερις κατηγορίες: ○ Πλούσι α THC(22	Απουσία	Ζάλη, ξηροστομία, υπνηλία, αυξημένη όρεξη,	Η χρήση ιατρικής κάνναβης σε ασθενείς με καρκίνο

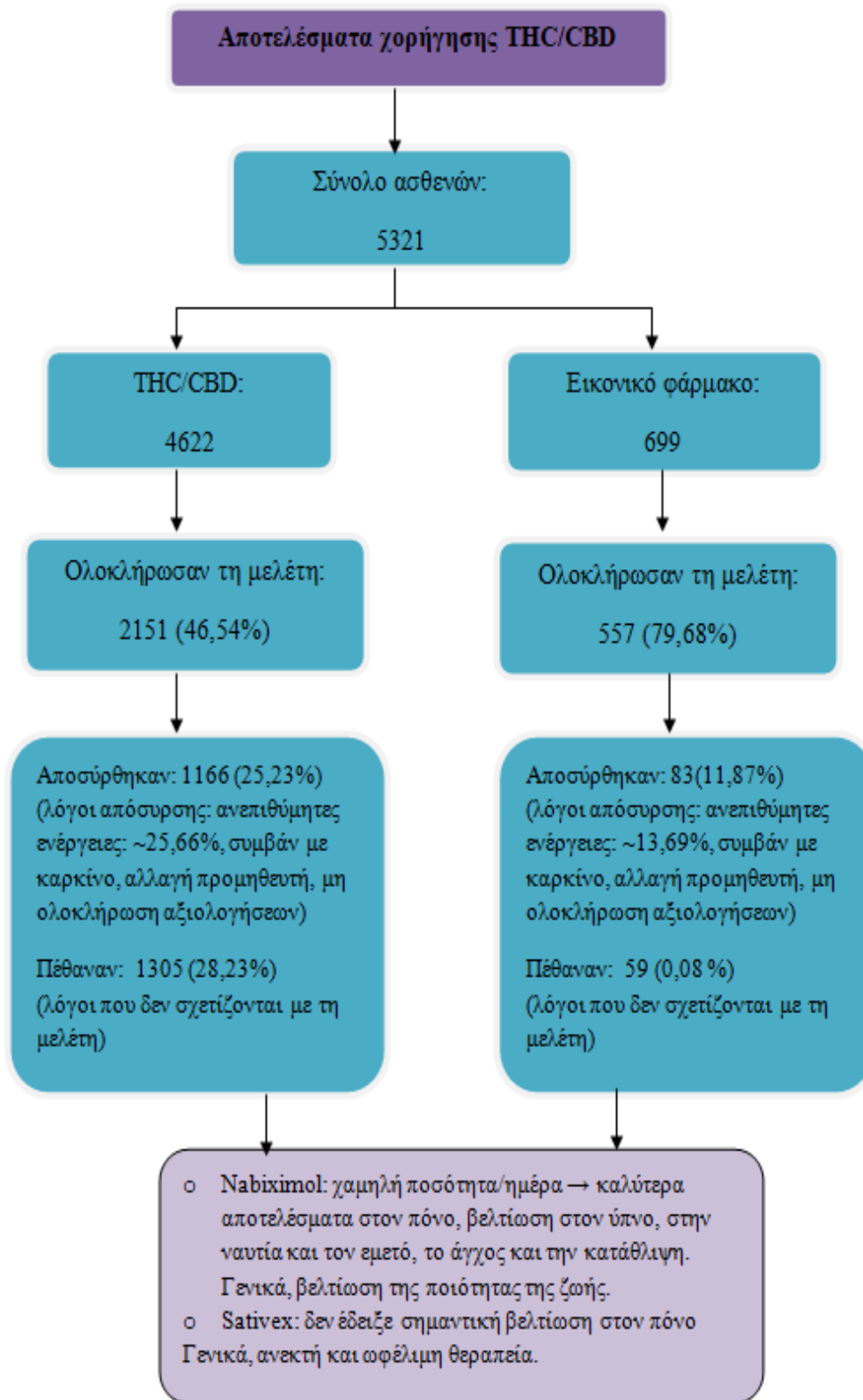
				<p>-28%) μειωμέ νη CBD(<5 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Μόνο THC ○ Ίσες ποσότη τες THC/CB D ○ Πλούσι ο CBD(20 %) και μικρή ποσότη τα THC(<1 %) <p>Κατανά λωναν περισσ ότερα από ένα</p>		<p>ψυχοτρόπος δράση.</p>	<p>βελτίωσε εκτός του πόνου, σε μεγαλύτερο ποσοστό την ναυτία και τον εμετό, τις διαταραχές του ύπνου, την ανησυχία, το άγχος και την κατάθλιψη, τον κνησμό και τον πονοκέφαλο. Ουσιαστικά, την ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών.</p>
Fallon (140)	Διπλή τυφλή, τυχαιοποι ημένη, ελεγχόμεν η με εικονικό φάρμακο	298 τυχαιοποι ήθηκαν	49 ημέρες	Sativex Στοματοβλε ννογόνο σπρέι THC (27mg/mL): CBD (25mg/mL)	Παρουσία	Γαστρεντερικ ές διαταραχές (ναυτία και εμετός) και διαταραχές του νευρικού συστήματος	Το Sativex δεν έδειξε βελτίωση στον πόνο σε ασθενείς με καρκίνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

	μελέτη 3 φάσεων					(υπνηλία και ζάλη)	
Lynch (141)	Τυχαίοι ημένη, ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο	18	6 μήνες	Sativex Στοματοβλεννογόνο σπρέι THC(27mg): CBD(25mg)	Παρουσία	Κόπωση, ζάλη, ξηροστομία και ναυτία	Το Sativex δεν έδειξε σημαντική βελτίωση στον πόνο σε ασθενείς με καρκίνο τις πρώτες 4 εβδομάδες, ενώ στους 6 μήνες υπήρξε μια μικρή μείωση.
Grimison (142)	Πολυκεντρική, τυχαίοι ημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο	81	5 ημέρες	Κάψουλες 2,5mg THC/2,5mg CBD	Παρουσία	Καταστολή, ζάλη και αποπροσανατολισμό	Οι ασθενείς παρουσίασαν λιγότερη ναυτία και εμετό που προέρχεται από χημειοθεραπεία.
Strasser (143)	Διπλή τυφλή, τυχαίοι ημένη κλινική δοκιμή,	243	42 ημέρες	Κάψουλες THC/CBD και THC	Παρουσία	Ναυτία, κόπωση, πόνος, αναιμία, ζάλη,	Η χορήγηση THC από του στόματος ήταν καλά ανεκτή, χωρίς να παρουσιάσει

	ελεγχόμεν η με εικονικό φάρμακο					δύσπνοια, εμετός.	βελτίωση στην όρεξη ή την ποιότητα ζωής των ασθενών.
--	--	--	--	--	--	----------------------	---

Στις 9 μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για τη συστηματική ανασκόπηση χορηγήθηκε στους ασθενείς με καρκίνο συνδυασμός THC/CBD σε διαφορετικές αναλογίες. Το μεγαλύτερο πρόβλημα που έπρεπε να αντιμετωπιστεί ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών που ολοκλήρωναν τις μελέτες, είτε λόγω θανάτου για λόγους που δε σχετίζονται με τη χορήγηση THC/CBD είτε λόγω απόσυρσης από τη μελέτη, για λόγους όπως ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλαγή προμηθευτή, μη ολοκλήρωση της θεραπείας ή μη ολοκλήρωση των αξιολογήσεων. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς ήταν ναυτία, ζάλη, εμετός, ξηροστομία και κόπωση. Δεν υπήρξε μεγάλο ποσοστό ασθενών που ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στις περισσότερες μελέτες οι ασθενείς προτίμησαν την συνέχιση της θεραπείας με THC/CBD σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ως συμπληρωματική θεραπεία για τη βελτίωση συμπτωμάτων, κυρίως του πόνου. Η χρήση χαμηλής ποσότητας THC/CBD είχε καλύτερα αποτελέσματα στη βελτίωση των συμπτωμάτων και ήταν περισσότερο ανεκτή και ωφέλιμη. Τα αποτελέσματα των μελετών παρουσιάζονται στο παρακάτω γράφημα. (Γράφημα 2)



Γράφημα 2 Διάγραμμα αποτελεσμάτων μελετών από τη χορήγηση τετραϋδροκανναβινόλης/κανναβιδιόλης (THC/CBD) σε ογκολογικούς ασθενείς.

Συζήτηση

Η συστηματική ανασκόπηση προσπάθησε να προσεγγίσει τα οφέλη της χρήσης της κανναβιδιόλης στην ανακουφιστική φροντίδα ογκολογικών ασθενών. Η ενσωμάτωση του CBD στην ανακουφιστική έχει καθυστερήσει από πολλά εμπόδια, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης δεδομένων κλινικής έρευνας, της κακής κλινικής γνώσης σχετικά με τον τρόπο έναρξης και παρακολούθησης θεραπειών με κανναβινοειδή και αντικρουόμενων ή μπερδεμένων κανονιστικών πλαισίων. Αυτή η κατάσταση περιπλέκεται περαιτέρω από πολιτικές και δημόσιες απόψεις που είτε στιγματίζουν τη χρήση κάνναβης είτε ισχυρίζονται ότι τα κανναβινοειδή διαφόρων σκευασμάτων είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά στην παρηγορητική φροντίδα και για μια σειρά άλλων καταστάσεων. Επιπλέον, μια έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2017 σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο σε μεγάλο κέντρο καρκίνου στο Σιάτλ, WA βρήκε υψηλά ποσοστά χρήσης ενεργού κάνναβης (24% τον τελευταίο χρόνο) και έδειξε επίσης ότι οι καρκινοπαθείς επιθυμούν αλλά δεν λαμβάνουν πληροφορίες για την κάνναβη από παρόχους ογκολογίας υγειονομικής περίθαλψης. (79) Είναι ενδιαφέρον ότι μια πιο πρόσφατη έρευνα με 237 ογκολόγους των ΗΠΑ που δημοσιεύτηκε τον Μάιο του 2018 έδειξε ότι ενώ μόνο το 30% ένιωθε επαρκώς ενημερωμένο για να κάνει συστάσεις σχετικά με το CBM, το 80% των ογκολόγων διεξήγαγε συζητήσεις για το CBM με τους ασθενείς τους και το 46% συνέστησε CBM κλινικά. Επιπλέον, το 67% το θεώρησε ως χρήσιμο συμπλήρωμα σε τυπικές στρατηγικές διαχείρισης πόνου και το 65% θεώρησε ότι το CBM ήταν εξίσου ή πιο αποτελεσματικό από τις τυπικές θεραπείες για την ανορεξία και την καχεξία (80). Εν τω μεταξύ, η ολλανδική κυβέρνηση συμφώνησε πρόσφατα να αποζημιώσει πλήρως την ιατρική κάνναβη για ασθενείς που πάσχουν από τελικό στάδιο, αρχής γενομένης από τον Ιανουάριο του 2019 (Governmentagrestofreemedicinalcannabis for terminally-illpatients 2018).

Ωστόσο, ο αριθμός των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί με χορήγηση κανναβιδιόλης σε ασθενείς με καρκίνο είναι πολύ περιορισμένος.

Μια συστηματική διαδικασία αναζήτησης και διαλογής βιβλιογραφίας σε 4 βάσεις δεδομένων, Pubmed, Scopus, Elsevier και Cochrane, εντόπισε εννιά δοκιμές ανακουφιστικής φροντίδας. Και οι εννιά μελέτες αφορούσαν ανακουφιστική φροντίδα ογκολογικών ασθενών, δηλαδή ασθενών με καρκίνο. Από τις 9 μελέτες, οι 7 είχαν ως στόχο την αξιολόγηση της χορήγησης κανναβινοειδών στη βελτίωση του πόνου σε ασθενείς με καρκίνο. Οι υπόλοιπες μελέτες στόχευαν στην αξιολόγηση άλλων συμπτωμάτων, όπως ναυτία και εμετός, άγχος και κατάθλιψη, ανορεξία και καχεξία και σπαστικότητα.

Τα γενικά κριτήρια επιλογήτων ασθενών με εξαίρεση τη μελέτη που αναφέρεται σε παιδιά, ήταν να είναι ασθενείς με προχωρημένο στάδιο καρκίνο, οι οποίοι εμφανίζουν τα συμπτώματα τα οποία αξιολογούνταν σε κάθε μελέτη. Η αποτελεσματικότητα της κάθε μελέτης αξιολογήθηκε με ερωτηματολόγια, με συνεντεύξεις και επισκέψεις σε ιατρούς.

- I. Αποτελεσματικότητα: πρωταρχικά στην ανταπόκριση στα συμπτώματα, ανάλογα με τη μελέτη, στον πόνο, στη ναυτία και στον εμετό, στη βελτίωση του ύπνου, διαταραχές διάθεσης και δευτερεύοντα σε γενικά σημεία που αφορούν την ποιότητα ζωής των ασθενών.
- II. Ανεκτικότητα: Το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ζάλη, ναυτία, εμετό και ξηροστομία.
- III. Ασφάλεια: Αριθμός σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και θανάτων κατά τη διάρκεια χορήγησης κανναβινοειδών.

Από τις 9 μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, η μελέτη Schleider et. al δεν ήταν τυχαιοποιημένη και πραγματοποιήθηκε χωρίς τη χρήση εικονικού φαρμάκου. Και στις 9 μελέτες πραγματοποιήθηκε χορήγηση συνδυασμένης THC/CBD σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς με σκοπό την επίδραση σε συμπτώματα που υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής τους.

Στις μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε THC/CBD τόσο ο τύπος του φαρμάκου όσο και οι ποσότητες ποίκιλλαν. Στους ασθενείς που έπαιρναν κάψουλες με ίση αναλογία THC/CBD, η ημερήσια δόση αντιστοιχούσε σε 5mg THC/5 mg CBD. Στους ασθενείς που έλαβαν το στοματοβλεννογόνο σπρέι το οποίο περιείχε ίση αναλογία THC/CBD η πιο καλά ανεκτή δόση ήταν περίπου 5 ψεκασμοί την ημέρα. Ενώ σε ασθενείς που η αναλογία THC/CBD ποίκιλλε, προτιμούσαν υψηλότερη THC και λιγότερη CBD. Από το σύνολο των ασθενών που ξεκίνησαν τις μελέτες περίπου οι μισοί ολοκλήρωσαν τη μελέτη και παρείχαν δεδομένα αξιολόγησης του φαρμάκου. Το 25% των ασθενών αποσύρθηκαν είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, είτε λόγω απόσυρσης συγκατάθεσης, είτε δεν ολοκλήρωσαν την αξιολόγηση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν THC/CBD ήταν η ζάλη, η ναυτία, ο εμετός, η ξηροστομία και η υπνηλία, τις οποίες οι ασθενείς στις περισσότερες περιπτώσεις τις αξιολόγησαν ως ανεκτές, ενώ υπήρχαν λίγοι ασθενείς οι οποίοι τις αξιολόγησαν ως σοβαρές και αποσύρθηκαν λόγω αυτών. Ενώ περίπου το 28% που ξεκίνησαν τη χορήγηση THC/CBD πέθαναν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι θάνατοι που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης εξετάστηκαν και επιβεβαιώθηκαν ότι κανένας δεν έχει προκληθεί από τη χορήγηση του φαρμάκου και όλοι προέρχονται από τον προχωρημένο καρκίνο, είτε από παρενέργειες που προκαλούνται από αυτόν. Από τις μελέτες

που χορήγησαν τον συνδυασμό των κανναβινοειδών THC/CBD οι περισσότερες είχαν ως στόχο να κατανοήσουν την επίδραση τους στον πόνο, μία είχε ως στόχο τη βελτίωση της ναυτίας και του εμετού, μία τη βελτίωση της όρεξης και της γενικής ποιότητας ζωής και μία τη γενική βελτίωση. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε είτε με κλίμακες βαθμολόγησης NRS για τον πόνο, τη δυσκοιλιότητα, τον ύπνο, είτε απαντώντας σε ερωτηματολόγια όπως το EORTC QLQ-C30 για την ποιότητα ζωής, FAACT για ανορεξία και καχεξία, FLIE και AQOL-8D για βελτίωση ποιότητας ζωής και το έντυπο καταγραφής πόνου BPI-SF. Ωστόσο, το πρωτεύον σημείο αξιολόγησης αποτελούσε η μέση βαθμολογία με κλίμακα NRS και το δευτερεύον τα ερωτηματολόγια.

Από τις μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε THC/CBD, στις μελέτες των Johnson et.al, Lichtman et.al, Schleider et.al, Zylla et.al και Portenoy et. al πρωτεύον σημείο αξιολόγησης αποτελούσε η βελτίωση της βαθμολογίας του πόνου. Στη μελέτη των Grimison et.al η βελτίωση του πόνου αποτελούσε δευτερεύον σημείο αξιολόγησης μέσω ερωτηματολογίου AQOL-8D, ενώ στη μελέτη των Strasser et.al δεν εξετάστηκε ο πόνος.

Το 64% των ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο αναφέρουν πόνο. Το 59% των ασθενών που λαμβάνουν επί του παρόντος αντικαρκινική θεραπεία αναφέρουν πόνο και το ένα τρίτο των ασθενών έχουν πόνο ακόμη και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η ανεπαρκής διαχείριση του πόνου συνεχίζει να ταλαιπωρεί τους ασθενείς με καρκίνο. Δεδομένου ότι ο πόνος είναι ένα ιδιαίτερα εξουθενωτικό σύμπτωμα σε ασθενείς με καρκίνο αποτελεί το πρωτεύον σημείο αξιολόγησης στις περισσότερες μελέτες. Ο Johnson και οι συνεργάτες του ανέφεραν μείωση από την αρχική τιμή της μέσης βαθμολογίας του πόνου σε όλα τα χρονικά σημεία. (136) Ο Lichtman και οι συνεργάτες του με στατιστικά δεδομένα ανέφεραν βελτίωση πόνου στην ομάδα χορήγησης THC/CBD σε σύγκριση με το εικονικό. (138) Ο Grimison και οι συνεργάτες του ανέφεραν μια μικρή βελτίωση στον πόνο, με τη χρήση του ερωτηματολογίου και όχι της κλίμακας και εξετάζοντας τον πόνο ως δευτερεύον σημείο. (142) Η Zylla και οι συνεργάτες της ανέφεραν ότι οι μέσες βαθμολογίες πόνου παρέμειναν σταθερές αλλά αυξήθηκε ο αριθμός των ασθενών που πέτυχαν τον εξατομικευμένο στόχο πόνου. (135) Ο Portenoy και οι συνεργάτες του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορικές μεταξύ των ομάδων διαφορετικών δόσεων και του εικονικού φάρμακου, ωστόσο, όταν συγκρίθηκε η κάθε ομάδα δόσης με το εικονικό, υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση πόνου στη χαμηλή δόση και στατιστικά μικρή διαφορά βελτίωσης στη μεσαία δόση σε σχέση με το εικονικό, ενώ στην υψηλή δόση δεν υπήρχε διαφορά. (117) Ο Schleider και οι συνεργάτες ανέφεραν ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 50% πριν τη χορήγηση του φαρμάκου ανέφεραν πολύ υψηλά επίπεδα

πόνου, ενώ μετά τη χορήγηση του φαρμάκου τόσο υψηλά επίπεδα πόνου ανέφεραν ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών.

Μικρότερο ενδιαφέρον έχει παρουσιαστεί στα υπόλοιπα συμπτώματα ογκολογικών ασθενών με εξαίρεση τη μελέτη των Grimison et.al, ο οποίος είχε ως πρωτεύον σημείο αξιολόγησης τη βελτίωση της ναυτίας και του εμετού και των Schleider et.al, ο οποίος είχε ως σημείο αξιολόγησης τη γενική βελτίωση από τη χορήγηση THC/CBD.

Τα δευτερεύοντα σημεία αποτελεσματικότητας αφορούν τη γενική βελτίωση στη ποιότητα ζωής των ασθενών, σε συμπτώματα όπως η κόπωση, η ανορεξία, η καχεξία, η δύσπνοια, το άγχος και η κατάθλιψη, τα οποία παρουσιάζονται αρκετά συχνά στους ογκολογικούς ασθενείς. Ο Johnson και οι συνεργάτες του είχαν ως δευτερεύον σημείο αποτελεσματικότητας τη γενική βελτίωση της ποιότητας ζωής μέσω αξιολόγησης ερωτηματολογίων, από τα οποία προέκυψε βελτίωση της αϋπνίας, του πόνου και της κόπωσης αλλά επιδείνωση στη φυσική λειτουργία των ασθενών με καρκίνο. (136) Στη μελέτη των Lichtman et.al η χρήση Nabiximol έδειξε βελτίωση στην ποιότητα ζωής στην 5^η εβδομάδα της μελέτης, ωστόσο μόνο οι ασθενείς στις ΗΠΑ ανέφεραν σημαντικά οφέλη σε πολλαπλά δευτερεύοντα τελικά σημεία, σε αντίθεση με τους ασθενείς από τον υπόλοιπο κόσμο, οι οποίοι δεν ανέφεραν όφελος. (138) Ο Grimison και οι συνεργάτες του, οι οποίοι είχαν ως πρωτεύον σημείο αξιολόγησης την ναυτία και τον εμετό, ανέφεραν βελτίωση της ναυτίας και του εμετού από τη χορήγηση THC/CBD σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό. Μειώθηκε ο μέσος όρος και ο μέγιστος αριθμός εμετών ανά ημέρα καθώς και ο μέσος όρος και ο μέγιστος βαθμός ναυτίας ανά ημέρα. Επίσης, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στον τρίτο κύκλο της δοκιμής προτίμησε να λάβει THC/CBD και όχι εικονικό. (142) Ο Strasser και οι συνεργάτες τους δεν ανέφεραν βελτίωση στην όρεξη και στην ποιότητα ζωής στους ασθενείς που έλαβαν THC/CBD σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό. (143) Στην κλινική δοκιμή των Zylla et.al η συνολική ποιότητα συμπτωμάτων και οι βαθμολογίες βασικών συμπτωμάτων δεν άλλαξαν σημαντικά σε περίοδο 3 μηνών, ωστόσο οι ασθενείς στο τέλος της μελέτης ανέφεραν υψηλό βαθμό γενικού οφέλους από τη λήψη THC/CBD και το 40% των ασθενών σχεδίαζαν να αγοράσουν προϊόντα μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Ο Portenoy και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι οι μέσες βαθμολογίες διαταραχής ύπνου ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των 3 διαφορετικών δόσεων nabiximols και του εικονικού. Ωστόσο, όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της χαμηλής δόσης και του εικονικού, που σημαίνει ότι η χαμηλή δόση nabiximol παρείχε βελτιωμένα αποτελέσματα στη διαταραχή του ύπνου, ενώ στις δύο υψηλότερες δόσεις δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Παράλληλα, δεν

υπήρχαν βελτιώσεις σε άλλα συμπτώματα που αφορούν την ποιότητα ζωής, όπως η παρουσίαση αλλαγής, η κατάθλιψη αλλά υπήρχε επιδείνωση στη γνωστική λειτουργική διάσταση και στη ναυτία και στον εμετό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην υψηλή δόση nabiximol. (137) Τέλος, στη μελέτη των Schleider et.al, οι οποίοι εξέτασαν τη γενική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο, παρουσιάστηκε βελτίωση στη ναυτία και τον εμετό, στη διαταραχή του ύπνου, στην ανησυχία, στο άγχος και στη κατάθλιψη, στον κνησμό και τον πονοκέφαλο. Το 95,9% των ασθενών ανέφεραν βελτίωση στην κατάσταση τους από τη λήψη κανναβινοειδών. (139)

Η ανάλυση των μελετών έδειξε ότι η χορήγηση THC/CBD είναι ωφέλιμη και ανεκτή. Η συνδυασμένη χορήγηση κανναβινοειδών THC/CBD σε διαφορετικές αναλογίες THC και CBD παράλληλα στους ογκολογικούς ασθενείς ήταν αυτή που έδειξε τη μεγαλύτερη βελτίωση στον πόνο, την ναυτία και τον εμετό, τις διαταραχές του ύπνου, την ανησυχία, το άγχος και την κατάθλιψη, τον κνησμό και τον πονοκέφαλο. Επομένως, δεν μπορούν να υπάρξουν συγκρίσιμα αποτελέσματα. Ωστόσο, από τις αξιολογήσεις των ασθενών ως προς τα βελτιωμένα συμπτώματα από τη χορήγηση THC/CBD υποδεικνύεται ότι η CBD μπορεί να παρέχει κάποιο όφελος στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών. Ωστόσο, αυτό το συμπέρασμα δε θα μπορούσε να σταθεί επιστημονικά, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες μελέτες σε ασθενείς με χορήγηση CBD, ώστε να βρεθούν τα οφέλη της και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της. Επίσης, δοκιμές σε ογκολογικούς ασθενείς με χορήγηση CBD θα ξεκαθάριζαν αν η χορήγηση CBD προκαλεί βελτίωση ή η συνδυασμένη χορήγηση THC/CBD είναι αυτή που προκαλεί βελτίωση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών με καρκίνο.

Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι το γεγονός ότι αποτελεί πρωτότυπο θέμα για το οποίο δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία. Σε όλες τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση, υπήρχε μεγάλος αριθμός ασθενών με καρκίνο, οι οποίοι ήταν διατεθειμένοι να λάβουν ιατρική κάνναβη, φυτικά ή συνθετικά κανναβινοειδή με σκοπό τον έλεγχο του πόνου και τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Παράλληλα, μεγάλος αριθμός μελετών έχει καταλήξει σε κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση της χορήγησης, παρ' όλα αυτά απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός μελετών, με σκοπό να καθοριστεί η πλήρης επίδραση τους. Τα καλά προκλινικά δεδομένα σε ζώα και ένας μεγάλος όγκος αποδεικτικών στοιχείων δείχνουν την

πιθανή αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών για τη διαχείριση του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο.

Ωστόσο η μελέτη αυτή περιορίζεται από συγκεκριμένους παράγοντες καθώς υπάρχουν σχετικά αδύναμα στοιχεία που υποδεικνύουν την κλινική αποτελεσματικότητα από δεδομένα κλινικών δοκιμών μέχρι σήμερα. Στον Καναδά, η αναπτυσσόμενη βιομηχανία κάνναβης έχει οδηγήσει τον πληθυσμό να αγκαλιάσει ένα φάρμακο πριν από τις κλινικές αποδείξεις. Παραμένει η ανάγκη για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές υψηλής ποιότητας, για την ορθή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ιατρικής κάνναβης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τις τυπικές θεραπείες για συμπτώματα που σχετίζονται με τον καρκίνο. (149)

Πριν εξεταστεί η χρήση της κανναβιδιόλης στην ανακουφιστική φροντίδα η καλή κλινική κρίση θα πρέπει πάντα να προσδιορίζει εάν ο χρόνος και οι ενδείξεις για την εισαγωγή αυτής της θεραπείας είναι κατάλληλες. Για παράδειγμα, είναι σημαντικό να καθοριστεί εάν θα υπάρχει επαρκής χρόνος για να αξιολογηθούν τα πιθανά θεραπευτικά οφέλη της. Παρά την έλλειψη κλινικών δοκιμών μεγάλης κλίμακας που δείχνουν την αποτελεσματικότητα της κανναβιδιόλης, υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούν προϊόντα κανναβιδιόλης.

Παράλληλα, οι μελέτες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση είχαν αρκετούς πιθανούς περιορισμούς, με κυριότερο την απουσία της αποκλειστικής χρήσης CBD ως μονοθεραπεία σε αυτές.

Το μεγαλύτερο μειονέκτημα των μελετών ήταν ο μεγάλος αριθμός που αποσυρόταν είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, είτε λόγω απόσυρσης συγκατάθεσης είτε δεν ακολουθούσαν πιστά τις οδηγίες και δεν συμπλήρωναν σωστά τα ερωτηματολόγια. Επίσης, λόγω του προχωρημένου καρκίνου μεγάλος αριθμός ασθενών πέθαιναν λόγω επιπλοκών που σχετίζονται με τον καρκίνο.

. Η αξιολόγηση της βαθμολογίας του πόνου με την κλίμακα NRS μπορεί να μην αποτελεί την καλύτερη μέτρηση για αυτές τις δοκιμές, καθώς δεν καταγράφει την πολυπλοκότητα του πόνου, ειδικά στους ασθενείς με καρκίνο, στους οποίους ο πόνος είναι ένα χρόνιο πρόβλημα. Η πιστότητα της χρήση των φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν κανναβινοειδή, που επηρεάζει την απορρόφηση και τους φαρμακοκινητικούς παράγοντες, δεν αξιολογήθηκε και αυτό μπορεί να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και το αποτέλεσμα που μετρήθηκε. Καμία από τις μελέτες δεν παρείχε μια ολοκληρωμένη μελέτη για το σύνολο των συμπτωμάτων των ογκολογικών ασθενών, ενώ η χαμηλή

ποιότητα στοιχείων δεν οδήγησε σε συμπέρασμα, το οποίο είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο και ολοκληρωμένο. Τα προβλήματα που αντιμετώπιζαν κατά τη διάρκεια των δοκιμών ξεκινούσαν από το αρνητικό στίγμα που υπάρχει στη χρήση ιατρικής κάνναβης, με αποτέλεσμα μεγάλος αριθμός ασθενών να αποσύρεται από τις δοκιμές, πριν ακόμα ξεκινήσει η χρήση της. Παράλληλα, το στάδιο των ογκολογικών ασθενών συχνά δεν επέτρεπε την ολοκλήρωση της δοκιμής, με αποτέλεσμα πολλά άτομα να πεθαίνουν από τον προχωρημένο καρκίνο ή από επιπλοκές του πριν ολοκληρωθεί η δοκιμή. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, μεγάλος αριθμός ασθενών αποσυρόταν είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, είτε δεν συμμετείχαν στην ολοκλήρωση των ερωτηματολογίων/ συνεντεύξεων/ αξιολογήσεων είτε δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με τη χορήγηση των κανναβινοειδών. Ωστόσο, τα κανναβινοειδή συνδέονται με βραχυπρόθεσμες δυσμενείς επιπτώσεις, όπως υπνηλία, ζάλη, ναυτία, εμετός και διάρροια και δεν εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, κάτι το οποίο τα καθιστά μια αξιολογηθείσα θεραπεία αν μπορούν να παρέχουν βελτίωση στον έλεγχο των συμπτωμάτων σε ασθενείς με καρκίνο.

Συστηματική ανασκόπηση η οποία αξιολόγησε τη χορήγηση των κανναβινοειδών σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς στη βελτίωση του πόνου και πραγματοποιήθηκε από τους Boland et.al , ανέφερε, επίσης, ότι οι μέχρι τώρα μελέτες είναι χαμηλού κινδύνου μεροληψίας, και επεσήμανε παρόμοια προβλήματα τα οποία αναφέρονται και από εμάς, όπως η αξιολόγηση του πόνου με την κλίμακα NRS, ο αριθμός απόσυρσης των ασθενών. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι βασισμένοι σε μελέτες χαμηλού κινδύνου μεροληψίας τα κανναβινοειδή δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του πόνου σε ασθενείς με καρκίνο. (118) Επίσης, συστηματική ανασκόπηση, η οποία σκόπευε στην αξιολόγηση των κανναβινοειδών στην ανακουφιστική φροντίδα ασθενών και πραγματοποιήθηκε από τους Mucke et.al κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα, ότι δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη χρήση κανναβινοειδών στην ανακουφιστική φροντίδα για τον καρκίνο, τον ιό HIV-AIDS ή την άνοια, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα. (144)

Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις και οι κίνδυνοι από τη χρήση προϊόντων κανναβιδιόλης παραμένουν αδιευκρίνιστοι, ιδιαίτερα σε ευάλωτους πληθυσμούς. Δεν υπάρχουν συστάσεις που βασίζονται σε στοιχεία και στην πλήρη κατανόηση των κινδύνων και των οφελών της CBD. Ο FDA συμβουλεύει τους ασθενείς που καταναλώνουν προϊόντα κανναβιδιόλης να προσέχουν τη χρήση.

Η συνολική ποιότητα των μελετών αξιολογείται ως πολύ χαμηλού κινδύνου μεροληψίας για να εξαχθεί ένα συμπέρασμα για την χρήση της κανναβιδιόλης στην ανακουφιστική φροντίδα των ογκολογικών ασθενών, δεδομένου ότι βασίζεται σε μελέτες οι οποίες δεν

χρησιμοποιούν αποκλειστικά κανναβιδιόλη σε ογκολογικούς ασθενείς. Κρίνεται, λοιπόν, απαραίτητο να γίνουν περαιτέρω μελέτες, οι οποίες θα διευκρινίσουν πλήρως τη χρήση της κανναβιδιόλης στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με καρκίνο.

Προτάσεις

Η ενσωμάτωση του CBM στην Ανακουφιστική Φροντίδα έχει καθυστερήσει από πολλά εμπόδια, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης δεδομένων κλινικής έρευνας, της κακής κλινικής γνώσης σχετικά με τον τρόπο έναρξης και παρακολούθησης θεραπειών με κανναβινοειδή και αντικρουόμενων ή μπερδεμένων κανονιστικών πλαισίων. Αυτή η κατάσταση περιπλέκεται περαιτέρω από πολιτικές και δημόσιες απόψεις που είτε στιγματίζουν τη χρήση κάνναβης είτε ισχυρίζονται ότι τα κανναβινοειδή διαφόρων σκευασμάτων είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά στην φροντίδα ογκολογικών ασθενών άλλα και για μια σειρά άλλων παθολογικών καταστάσεων.

Για την κατανόηση της χρήσης της κανναβιδιόλης στην ανακουφιστική φροντίδα ασθενών θα ήταν σκόπιμο να πραγματοποιηθεί μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς, η οποία θα έχει ως στόχο να ελέγξει όλο το εύρος των συμπτωμάτων που υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών παρουσία εικονικού φαρμάκου. Για να επιτευχθεί αυτό πρέπει να υπάρχει ένας εύλογος αριθμός ασθενών με καρκίνο, οι οποίοι θα συμμετέχουν στη μελέτη, να υπάρχει μικρός αριθμός ασθενών που αποσύρονται και να υπάρχουν κατάλληλοι τρόποι αξιολόγησης των ασθενών.

Η ολοένα και αυξανόμενη συζήτηση για την χρήση των προϊόντων της ιατρικής κάνναβης στην ανακουφιστική φροντίδα, θα πρέπει να εξειδικευθεί με το σχεδιασμό και εκπόνηση κλινικών μελετών που να εξετάζουν την αποκλειστική χρήση της κανναβιδιόλης συγκριτικά με τους συνδυασμούς της με άλλα κανναβινοειδή, στην υποστηρικτική φροντίδα ογκολογικών ασθενών

Συμπέρασμα

Υπάρχουν πολλές ευκαιρίες βελτίωσης της Α.Φ. χρησιμοποιώντας τόσο φαρμακολογικά όσο και μη φαρμακολογικά μέσα. Ο ανεπαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων και/ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στα οπιοειδή και σε πολλά άλλα χρησιμοποιούμενα φάρμακα ενθαρρύνουν την αναζήτηση άλλων θεραπευτικών στρατηγικών, και η κανναβιδιόλη (CBD) αποτελεί μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα ουσία που μπορεί να συνεισφέρει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών στο πλαίσιο της χρήσης της κατά την ανακουφιστική και υποστηρικτική φροντίδα. Η χρήση ιατρικής κάνναβης και κανναβινοειδών στην ανακουφιστική φροντίδα παρουσιάζει όλο και αυξανόμενο ενδιαφέρον.

Η παρούσα εργασία στόχευσε να κατανοηθεί και να εξηγηθεί η χρήση της κανναβιδιόλης, ενός μη ψυχότροπου κανναβινοειδούς, στην ανακουφιστική και υποστηρικτική φροντίδα ογκολογικών ασθενών.

Εξετάστηκαν οι τρέχουσες προκλήσεις για την ενσωμάτωση της κανναβιδιόλης μέσω της παροχής μιας συστηματικής ανασκόπησης της τρέχουσας γνώσης για την χρήση της σε σχέση με αυτές τις παραπάνω προκλήσεις καθώς και πρακτικές συστάσεις και κλινικά δεδομένα σχετικά με την κατάλληλη χρήση του CBD στην βελτίωση της ποιότητας ζωής, της διαχείρισης του πόνου και των λοιπών συμπτωμάτων σε ασθενείς με καρκίνο. Η μειωμένη ύπαρξη μελετών που να χρησιμοποιούν αποκλειστικά τη CBD, ήταν κάτι το οποίο δυσκόλεψε τη μελέτη μας. Έγινε προσπάθεια κατανόησης της επίδρασης της κανναβιδιόλης στις ιδιότητες της τετραϋδροκανναβινόλης και των αποτελεσμάτων μέσω της συνδυασμένης χορήγησης τετραϋδροκανναβινόλης/ κανναβιδιόλης. Παρατηρήθηκε ότι η συνδυασμένη χορήγηση τετραϋδροκανναβινόλης/ κανναβιδιόλης έδειξε σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του πόνου και των συμπτωμάτων στους ασθενείς με καρκίνο. Για το λόγο αυτό, καθίσταται σαφές ότι υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω μελέτη της κανναβιδιόλης και της ακριβούς μηχανισμού δράσης της στον έλεγχο του πόνου και των συμπτωμάτων για την ανακουφιστική φροντίδα στους ογκολογικούς ασθενείς.

Η ανάπτυξη κλινικών μελετών με σκοπό να ερευνηθεί η δράση της κανναβιδιόλης στη ανακούφιση των συμπτωμάτων ογκολογικών ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με τελικού σταδίου καρκίνο, είναι αναγκαία και δικαιολογημένη και, στην πραγματικότητα, αρκετές από αυτές βρίσκονται τώρα σε εξέλιξη

Βιβλιογραφία

1. Merlin M.D. (2003). Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use in the old world. *Econ Bot.* 295-323.
2. Jiang, H.E., Li, X., Zhao, Y.X., Ferguson, D.K., Hueber, F., Bera, S., Wang, Y.F., et. al. (2006). A new insight into *Cannabis sativa* (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. *J Ethnopharmacol.* 414-422.
3. ElSohly, M.A., Radwan, M.M., Chandra, S., Galal, A. (2017). Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. Phytocannabinoids. 1-36.
4. Pertwee, R. (2014). *Handbook of Cannabis*. s.l. : Oxford University Press.
5. Ποια είναι η διαφορά του CBD και του THC. Available at: <https://cannabisos-seeds.gr/poia-einai-i-diafora-toy-cbd-me-to-thc/>.
6. Volkow, N., Compton, W., Weiss, S. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *N Engl Med.* 879.
7. Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., Benyamina, A. (2017) *Cannabis, Cannabinoids, and Health*. *Dialogues Clin Neurosci.* 309-316.
8. Niesink, R.J., Van Laar, M.W. (2013) Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry.* 130.
9. Zuardi, A.W. (2006). History of Cannabis as a medicine; a review. *Braz J Psychiat.* 195.
10. Peat, S. (2010). Using cannabinoids in pain and palliative care. *Int J Palliat Nurs.* 481-485.
11. Britch, S.C., Babalonis, S., Walsh, S.L. (2021) Cannabidiol: Pharmacology and Therapeutic Targets. *Psychopharmacology (Berl).* 9-28.
12. McPartland, J.M., Duncan, M., Di Marzo, V., Pertwee, R.G. (2015) Are Cannabidiol and Delta(9)-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systemic review. *Br J Pharmacol.* 737-753.
13. Mlost, J., Bryk, M., Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 8870.
14. Ghovanloo, M.R., Shuart, N.G., Mezeyova, J., Dean, R.A., Ruben, P.C., Goodchild, S.J. (2019) Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-depedent sodium currents. *J Biol Chem.* 16546-16558.
15. Mijangos-Moreno, S., Poot-Ake, A., Arankowsky-Sandoval, G., Murillo-Rodriguez, E.(2014) Intrahypothalamic injection of cannabidiol increases the extracellular level of adenosine in nucleus accumbens in rats. *Neurosci.* 60-63.
16. Evans, A.T., Formukong, E., Evans, F.J. (1987) Activation of phospholipase A2 by cannabinoids. Lack of correlation with CNS effects. . *FEBS Lett.* 99-122.

17. Fišar, Z., Singh, N., Hroudová, J. (2014) Cannabinoid-induced changes in respiration of brain mitochondria. *Toxicol. Lett.* 62-71.
18. Jenny, M., Santer, E., Pirich, E., Schennach, H., Fuchs, D. (2009) 9-Tetrahydrocannabinol and cannabidiol modulate mitogen-induced tryptophan degradation and neopterin formation in peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Neuroimmunol.* 75-82.
19. Juknat, A., Pietr, M., Kozela, E., Rimmerman, N., Levy, R., Gao, F., Coppola, G., et.al. (2013). Microarray and Pathway Analysis Reveal Distinct Mechanisms Underlying Cannabinoid-Mediated Modulation of LPS-Induced Activation of BV-2 Microglial Cells. *PLoS ONE.*
20. McPartland, J.M., Duncan, M., Di Marzo, V., Pertwee, R.G. (2015) Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.* 737-753.
21. Taylor, L., Gidal, B., Blakey, G., Tayo, B., Morisson, G. (2018). A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. *CNS Drugs.* 1053-1067.
22. Schoedel, K.A., Szeto, I., Setnik, B., Sellers, E.M., Levy-Cooperman, N., Mills, C., Etges, T., Sommerville, K. (2018). Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav.* 162-171.
23. Guy, G.W., Flint, M.E. (2004). A Single Centre, Placebo-Controlled, Four Period, Crossover, Tolerability Study Assessing, Pharmacodynamic Effects, Pharmacokinetic Characteristics and Cognitive Profiles of a Single Dose of Three Formulations of Cannabis Based Medicine Extracts (CBMEs) (. *Journal of Cannabis Therapeutics.* 35-77.
24. Haney, M., Malcolm, R.J., Babalonis, S., Nuzzo, P.A., Cooper, Z.D., Bedi, G., Gray, K.M. et.al. (2016). Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology.* 1974-1982.
25. Devinsky, O., Patel, A.D., Thiele, E.A., Wong, M.H., Appleton, R., Harden, C.L., Greenwood, S., Morrison, G., Sommerville, K. (2018) Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 1204-1211.
26. Wheless, J.W., Dlugos, D., Miller, I., Alexander Oh, D., Parikh, N., Phillips, S., Renfro, J.B., et.al. (2019) Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs.* 593-604.
27. Szaflarski, J.P., Bebin, E.M., Cutter, G., DeWolfe, J., Dure, L.S., Gaston, T.E., Kankirawatana, P., et.al. (2018) Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav.* 131-136.
28. Devinski, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., et.al. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 270-278.

29. Hess, E.J., Moody, K.A., Geffrey, A.L., Pollack, S.F., Skirvin, L.A., Bruno, P.L., Paolini, J.L., Thiele, E.A. (2016). Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 1617-1624.
30. Consroe, P., Laguna, J., Allender, J., Snider, S., Stern, L., Sandyk, R., Kennedy, K., Schram, K. (1991) Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 701-708.
31. Chagas, M.H., Zuardi, A.W., Tumas, V., Pena-Pereira, M.A., Sobreira, E.T., Bergamaschi, M.M., Carlos dos Santos, A., et.al. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 1088-1098.
32. Wade, D.T., Robson, P., House, H., Makela, P., Aram, J. (2003) A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation*. 21-29.
33. Xu, D.H., Cullen, B.D., Tang, M., Fang, Y. (2020). The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 390-402.
34. Cough, D.G., Tasker, C., Theophilidou, E., Lund, J.N., O'Sullivan, S.E. (2017). Cannabidiol and palmitoylethanolamide are anti-inflammatory in the acutely inflamed human colon. *Clin Sci (Lond)*. 2611-2626.
35. Irving, P.M., Iqbal, T., Nwokolo, C., Subramanian, S., Bloom, S., Prasad, N., Hart, A., et.al. (2018). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 714-724.
36. Tomida, I., Azuana-Blanco, A., House, H., Flint, M., Pertwee, R.G., Robson, P.J. (2006) Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma*. 349-353.
37. Yeshurun, M., Shpilberg, O., Herscovici, C., Shargian, L., Dreyer, J., Peck, A., Israeli, M., et.al. (2015). Cannabidiol for the Prevention of Graft-versus-Host-Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results of a Phase II Study. *Biol Blood Marrow Transplant* . 1770-1775.
38. Jadoon, K.A., Ratcliffe, S.H., Barrett, D.A., Thomas, E.L., Stott, C., Bell, J.D., O'Sullivan, S.E., Tan, G.D. (2016). Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care*. 1777-1786.
39. Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F.L., Martin-Santos, R., Simoes, M.V., et.al. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 121-130.
40. Hausman, D.M. (2019). What is cancer? *Perspectives in Biology and Medicine* .778-784.
41. Paleri, A, Kumar, S., Thankam, K. (2005) *Manual for Palliative Care*.

42. Heidrich, S.M., Egan, J.J., Hengudomsb, P., Randolph, S.M. (2006) Symptoms, symptom beliefs, and quality of life of older breast cancer survivors: A comparative study. *Oncol Nurs Forum*. 315-322.
43. Heidrich, S.M., Brown, R.L., Egan, J.J., Perez, O.A., Phelan, C.H., Yeom, H., Ward, S.E. (2009). An Individualized Representational Intervention to Improve Symptom Management (IRIS) in Older Breast Cancer Survivors: Three Pilot Studies. *Oncol Nurs Forum*. 133-143.
44. Nayak, M.G., George, A., Vidyasagar, M.S., Mathew, S., Nayak, S., Nayak, B.S., Shashidhara, Y.N., Kamath, A. (2017). Quality of Life among Cancer Patients. *Indian J Palliat Care*. 445-450.
45. Cancer Council Victoria. Available at: <https://www.cancervic.org.au/cancer-information/what-is-cancer>.
46. Cooper, G.M. (2000). The development and causes of cancer. *The Cell: A molecular approach*. 2nd edition.
47. WHO. WHOQOL: Measuring Quality of Life. WHO. Available at: <https://www.who.int/tools/whoqol>.
48. Cella, D.F. (1995) Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol*. 73-81.
49. US Food and Drug Administration. (2009) Guidance for industry patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims.
50. Ferrell, B., Grant, M., Padilla, G., Vemury, S., Rhiner, M. (1991). The experiences of pain and perceptions of QoL: Validation of a conceptual model. *The Hospice Journal*. 9-24.
51. Grant, M., Grace, D. (1998). Evolution of quality of life in oncology and oncology nursing. *Quality of life: From nursing and patient perspectives*. 3-22.
52. Adamakidou, T., Kalokerinou, A. (2012). Quality of Life and cancer patient (Part II): instruments for its assessments . *BMMR*. 47-62.
53. Johansson, B., Brandberg, Y., Hellbom, M., Persson, C., Petersson, L.M., et.al. (2008). Health-related quality of life and distress in cancer patients: results from a large randomised study . *Br J Cancer* . 1975-1983.
54. Lavdaniti, M., Tsitsis, N., Chrysomallis, M. (2015). Quality of life in lung cancer patients. A nursing perspective. *Journal of Nursing & Care*.
55. Üstündağ, S., Zencirci, A.D. (2015). Factors affecting the quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy: A questionnaire study. *Asia Pac J Oncol Nurs* . 17-25.
56. Lindley, C., Vasa, S., Sawyer, W.T., Winer, E.P. (1998). Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1380-1387.
57. World Health Organization. (2002). WHO definition of palliative care. Available at: www.who.int/cancer/palliative/definition/en .

58. Zimmermann, C., Swami, N., Krzyzanowska, M., Leighl, N., Rydall, A., Rodin, G., Tannock, I., Hannon, B. (2016). Perceptions of palliative care among patients with advanced cancer and their caregivers. *CMAJ*. 217-227.
59. Singer, A.E., Goebel, J.R., Kim, Y.S., Dy, S.M., Ahluwalia, S.C., Clifford, M., Dzung, E., et.al. (2016). Populations and Interventions for Palliative and End-of-Life Care: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 995-1008.
60. Kavalieratos, D., Corbelli, J., Zhang, D., Dionne-Odom, J.N., Ernecoff, N.C., Hanmer, J., Hoydich, Z.P., et.al. (2016). Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systemic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2104-2114.
61. Dy, S.M., Isenberg, S.R., Al Hamayel, N.A.(2017). Palliative Care for Cancer Survivors. *Med Clin North Am*. 1181-1196.
62. Sepúlveda, C., Marlin, A., Yoshida, T., Ullrich, A. (2002). Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*. 91-96.
63. Mystakidou, K., Tsilika, E., Kouloulas, V., Parpa, E., Katsouda, E., Kouvaris, J., Vlahos, L. (2004). The "Palliative Care Quality of Life Instrument (PQLI)" in terminal cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*.
64. Mystakidou, K., Tsilika, E., Parpa, E., Smyrnioti, M., Pagoropoulou, A., Vlahos, L. (2008). Predictors of spirituality at the end of life. *Can Fam Physician*. 1720-1721.
65. Carpenter, J.S., Andrykowski, M.A. (1998) Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res* . 5-13.
66. Dogan, O., Ertekin, S., Dogan, S. (2005). Sleep Quality in hospitalized patients. *J Clin Nurs*. 107-114.
67. Mystakidou, K., Parpa, E., Tsilika, E., Pathiaki, M., Patiraki, E., Galanos, A., Vlahos, L. (2007). Sleep quality in advanced cancer patients . *Journal of Psychosomatic Research*. 527-533.
68. Caliyurt, O., Guducu, F. (2005). Partial sleep deprivation therapy combined with setraline affects subjective sleep quality in major depressive disorder. *Sleep Med*. 555-559.
69. Lee, K., Cho, M., Miaskowski, C., Dodd, M. (2004). Impaired sleep and rhythms in cancer patients. *Clin Cornerstone*. 15-21.
70. Lockett, T., Phillips, J., Lintzeris, N., Allsop, D., Lee, J., Solowij, N., Martin, J., et.al. (2016). Clinical trials of medicinal cannabis for appetite-related symptoms from advanced cancer: a survey of preferences, attitudes and beliefs among patients willing to consider participation. *Inter Med J*. 1269-1275.
71. M To, T.H., Agar, M., Shelby-James, T., Abernethy, A.P., Doogue, M., Rowett, D., Ko, D., Currow, D.C. (2013) Off-label prescribing in palliative care - a cross-sectional national survey of palliative medicine doctors. *Palliat Med*. 320-328.

72. Reuter, S.E., Martin, J.H. (2006). Pharmacokinetics of cannabis in cancer cachexia-anorexia syndrome. *Clin Pharmacokinet.* 807-812.
73. Currow, D.C., Stevenson, J.P., Abernethy, A.P., Plummer, J., Shelby-James, T.M. (2007). Prescribing in palliative care as death approaches. *J Am Geriatr Soc.* 590-595.
74. MacDonald, E., Farrah, K. (2019). Medical Cannabis Use in Palliative Care: Review of Clinical Effectiveness and Guidelines – An Update. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
75. Carter, G.T., Flanagan, A.M., Earleywine, M., Abrams, D.I., Aggarwal, S.K., Grinspoon, L. (2011). Cannabis in palliative medicine: Improving Care and Reducing Opioid-Related Morbidity. *American Journal Of Hospice and Palliative Medicine.* 297-303.
76. Freeman, T.P., Hindocha, C., Green, S.F., Bloomfield, M.A. (2019). Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ.*
77. Whiting, P.F., Wolff, R.F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A.V., Keurentjes, J.C., et.al. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2456-2473.
78. Urits, I., Jung, J.W., Cornett, E.M., Paladini, A. (2020). Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best practise & research. Clinical anaesthesiology.*
79. Pergam, S.A., Woodfield, M.C., Lee, C.M., Cheng, C.S., Baker, K.K., Marquis, S.R., Fann, J.R. (2017). Cannabis use among patients at a comprehensive cancer center in a state with legalized medicinal and recreational use. *Cancer.* 4488-4497.
80. Braun, I.M., Wright, A., Peteet, J., Meyer, F.L., Yuppa, D.P., Bolcic-Jankovic, D., LeBlanc, J., et.al. (2018). Medical Oncologists' Beliefs, Practices, and Knowledge Regarding Marijuana Used Therapeutically: A Nationally Representative Survey Study. *J Clin Oncol.* 1957-1962.
81. Government agrees to free medicinal cannabis for terminally-ill patients. (2018). Available at: [<http://cphpost.dk/news/government-agrees-to-free-medicinal-cannabis-for-terminally-ill-patients.html>].
82. Rottanburg, D., Robins, A.H., Ben-Arie, O., Teggin, A., Elk, R. (1982). Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet.*
83. Bhattacharyya, S., Morrison, P.D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R.M., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., et.al. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology.* 764-774.
84. Zuardi, A.W. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.*
85. Zuardi, A.W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E., Karniol, I.G. (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).*

86. Schubart, C.D., Van Gastel, W.A., Breetvelt, E.J., Beetz, S.L., Ophoff, R.A., Sommer, I.E., Kahn, R.S., Boks, P.M. (2011). Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychol Med.* 1301-1310.
87. Morgan, C.J., Schafer, G., Freeman, T.P., Curran, H.V. (2010). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry.*
88. Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P., Pariante, C., Mondelli, V., Reis Marques, T., Handley, R., et.al. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry.* 488-491.
89. Ilan, A.B., Gevins, A., Coleman, M., ElSohly, M.A., de Wit, H. (2005). Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav J Pharmacol.*
90. Morgan, C.J., Freeman, T.P., Schafer, G.L., Curran, H.V. (2010). Cannabidiol attenuates the appetitive effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology.*
91. Lunn, C.A., Fine, J.S., Rojas-Trianas, A., Jackson, J.V., Fan, X., Kung, T.T., Gonsiorek, W., et.al. (2006). A novel cannabinoid peripheral cannabinoid receptor-selective inverse agonist blocks leukocyte recruitment in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 780-788.
92. Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., Klosterkotter, J., et.al. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 94.
93. Gulbransen, G., Xu, W., Arroll, B. (2020). Cannabidiol prescription in clinical practise: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open.*
94. Blessing, E.M., Steenkamp, M.M., Manzanares, J., Marmar, C.R. (2015). Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics.* 825-836.
95. Crippa, J.A., Derenusson, G.N., Ferrari, T.B., Wichert-Ana, L., Duran, F.L., Martin-Santos, R., Simoes, M.V., et.al. (2011). Neuralbasis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol.* 121-130.
96. Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., Gomes de Oliveira, D.C., De Martinis, B.S., Kapczinski, F., Quevedo, J., et.al. (2011). Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naive Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology.* 1219-1226.
97. Shannon, S., Lewis, N., Lee, H., Hughes, S. (2019). Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J.* 18-41.
98. Alexander, A., Smith, R.F., Rosengren, R.J., (2009). Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett.* 6-12.
99. Tramer, M.R., Carroll, D., Campbell, F.A., Reynolds, D.J., Moore, R.A., McQuay, H.J. (2001). Cannabidiols for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 16-21.

100. Rock, E.M., Sticht, M.A., Limebeer, C.L., Parker, L.A. (2016). Cannabinoid Regulation of Acute and Anticipatory Nausea. *Cannabis Cannabinoid Res.* 113-121.
101. Whiting, P.F., Wolff, R.F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A.V., Keurentjes, J.C., et.al. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2456-2473.
102. Abrams, D.I., Guzman, M. (2008). Cannabinoids and Cancer. *Integrative Oncology.* 147-170.
103. Graczyk, M., Leppert, W. (2021). The roles of cannabinoids in the management of symptoms in palliative care patients. *Palliative Medicine in Practise.* 182-191.
104. Beal, J.E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J.O., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., et.al. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.* 89-97.
105. Timpone, J.G., Wright, D.J., Li, N., Egorin, M.J., Enama, M.E., Mayers, J., Galetto, G. (1997). The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 305-315.
106. Bar-Sela, G., Vorobeichik, M., Drawsheh, S., Omer, A., Goldberg, V., Muller, E. (2013). The medical necessity for medicinal cannabis: prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Evid Based Complement Alternat Med.*
107. Brisbois, T.D., De Kock, I.H., Watanabe, S.M., Mirhosseini, M., Lamoureux, D.C., Chasen, M., MacDonald, N., et.al. (2011). Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol.* 2086-2093.
108. Aggarwal, S.K. (2013). Cannabinergic pain medicine: a concise clinical primer and survey of randomized-controlled trial results. *Clin J Pain.* 162-171.
109. Russo, E.B., Hohmann, A.G. (2013). Role of Cannabinoids in Pain Management . *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches.* 181-197.
110. Kendall, D., Alexander, S. (2017). *Cannabinoid Pharmacology.* Academic Press.
111. Grant, I. (2013). Medicinal cannabis and painful sensory neuropathy. *Virtual Mentor.* 466-469.
112. Abrams, D.I., Jay, C.A., Shade, S.B., Vizoso, H., Reda, H., Press, S., Kelly, M.E., et.al. (2007). Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 515-521.
113. Ware, M.A., Wang, T., Shapiro, S., Robinson, A., Ducruet, T., Huynh, T., Gamsa, A., et.al. (2010). Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 694-701.

114. Moulin, D., Boulanger, A., Clark, A.J., Clarke, H., Dao, T., Finley, G.A., Furlan, A., et.al. (2014). Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 328-335.
115. Wordliczek, J., Kotlinska-Lemieszek, A., Leppert, W., Woron, J., Dobrogowski, J., Krajnik, M., Przeklasa-Myszynska, A., et.al. (2017). Pharmacotherapy of pain in cancer patients- recommendations of the Polish Association for the Study of Pain, Polish Society of Palliative Medicine, Polish Society of Oncology, Polish Society of Family Medicine and Polish Society of Anaesthesiology and. *Bol.* 11-53.
116. Wade, D.T., Makela, P., Robson, P., House, H., Bateman, C. (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler.* 434-441.
117. Portenoy, R.K., Ganae-Motan, E.D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., McQuade, R., et.al. (2012). Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain.* 438-449.
118. Boland, E.G., Bennett, M.I., Allgar, V., Boland, J.W. (2020). Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 14-24.
119. Wallace, M., Schulteis, G., Atkinson, J.H., Wolfson, T., Lazzaretto, D., Bentley, H., Gouaux, B., Abramson, I. (2007). Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 785-796.
120. Dzierzanowski, T. (2019). Prospects for the Use of Cannabinoids in Oncology and Palliative Care Practise: A Review of the evidence. *Cancers.*
121. Ward, S.J., Ramirez, M.D., Neelakantan, H., Walker, E.A. (2011). Cannabidiol prevents the development of cold and mechanical allodynia in paclitaxel-treated female C57Bl6 mice. *Anesth Analg.* 947-950.
122. Abrams, D.I., Couey, P., Shade, S.B., Kelly, M.E., Benowitz, N.L. (2011). Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther.* 844-851.
123. Nielsen, S., Sabioni, P., Trigo, J.M., Ware, M.A., Betz-Stablein, B.D., Murnion, B., Lintzeris, N., et.al. (2017). Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology.* 1752-1765.
124. Cichewicz, D.L., Martin, Z.L., Smith, F.L., Welch, S.P. (1999). Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther.* 859-867.
125. Morena, M., Patel, S., Bains, J.S., Hill, M.N. (2016). Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology.* 80-102.
126. Hilard, C.J. (2014). Stress regulates endocannabinoid-CB1 receptor signaling. *Semin Immunol.* 380-388.

127. Hil, M.N. (2013). Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illness. *Biol Mood Anxiety Disord*.
128. Leweke, F.M., Koethe, D. (2008). Cannabis and psychiatric disorder: it is not only addiction. *Addict Biol*. 264-275.
129. Rey, A.A., Purrio, M., Viveros, M.P., Lutz, B. (2012). Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*. 2624-2634.
130. Gieringer, D., Rosenthal, E., Carter, G. (2008). *Marijuana Medical Handbook: Practical Guide to Therapeutic Uses of Marijuana*. Quick Trading Co.
131. Witkin, J.M., Tzavara, E.T., Nomikos, G.G. (2005). A roles for cannabinoid CB1 receptors in mood and anxiety disorders. *Behav Pharmacol*. 315-331.
132. Moreira, F.A., Wotjak, C.T. (2010). Cannabinoids and anxiety . *Curr Top Behav Neurosci*. 429-450.
133. Information for Health Care Professionals: Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. (2018). *Health Canada*. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/servi?ces/drugs-medication/cannabis/information-medical-prac?tioners/information-health-care-professionals-cannabis?cannabinoids.html>.
134. Johansen, M., Thomsen, S.F. (2016). Guidelines for reporting medical research: a critical appraisal.
135. Zylla, D.M., Eklund, J., Gilmore, G., Gavenda, A., Guggisberg, J., VazqueqBenitez, G., Pawloski, P.A., et.al. (2021). A randomized trial of medical cannabis in patients with stage IV cancers to assess feasibility, dose requirements, impact on pain and opioid use, safety, and overall patient satisfaction. *Support Care Cancer*. 7471-7478.
136. Johnson, J.R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E.D., Potts, R., Fallon, M.T. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 167-179.
137. Portenoy, R.K., Ganae-Motan, E.D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., McQuade, R., et.al. (2012). Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain*. 438-449.
138. Lichtman, A.H., Lux, E.A., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright, S., et.al. (2018). Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. 179-188.
139. Schleider, L., Mechoulam, R., Lederman, V., Hilou, M., Lencovsky, O., Betzalel, O., Shbiro, L., Novack, V. (2018). Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *European Journal of Internal Medicine*. 37-43.

140. Fallon, M.T., Lux, E.A., McQuade, R., Rossetti, S., Sanchez, R., Sun, W., Wright, S., et.al. (2017). Sativex oromucosal spray as adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic pain unalleviated by optimized opioid therapy: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies. *Br J Pain*. 119-133.
141. Lynch, M.E., Cesar-Rittenberg, P., Hohmann, A.G. (2014). A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage*. 166-173.
142. Grimison, P., Mersiades, A., Kirby, A., Lintzeris, N., Morton, R., Haber, P., Olver, I., et.al. (2020). Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol*. 1553-1560.
143. Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Ko, W.M., Schnelle, M., et.al. (2016). Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabi. *J Clin Oncol*. 3394-3400.
144. Mucke, M., Weier, M., Carter, C., Copeland, J., Degenhardt, L., Cuhls, H., Radbruch, L. (2018). Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative care. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 220-234